

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین

دانشکده پزشکی

پایان نامه برای اخذ دکترای تخصصی زنان و زایمان

عنوان

بررسی تاثیر سیکلوژست و اژینال بر مقاومت عروق رحمی - جنینی

در زنان در معرض خطر زایمان زودرس

استاد راهنما

دکتر فریده موحد

استاد مشاور

دکتر حمیده پاک نیت

دانشجو

دکتر اعظم شرافتی

اسفند نودوشش

چکیده

زمینه و هدف: زایمان زودرس یکی از مهمترین علل مورییدیتی و مورتالیتی پره ناتال در مادران باردار را تشکیل می دهد. باتوجه به اهمیت پروژسترون در تداوم حاملگی و نقش احتمالی وازودیلاتوری آن روی عروق رحمی جنینی و مطالعات محدود در این زمینه، هدف از انجام این مطالعه بررسی تاثیر سیکلوژست واژینال بر روی مقاومت عروق رحمی _ جنینی در زنان در معرض خطر زایمان زودرس می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده بر روی ۹۰ زن باردار تک قلو با سن بارداری ۲۴ تا ۳۳ در معرض خطر پره ترم لیبر بستری در بیمارستان کوثر قزوین در سال ۹۶-۱۳۹۵ انجام شد. بیماران به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. گروه مورد بایک دوزشیاف سیکلوژست ۴۰۰ میلی گرمی واژینال درمان شدند و هر دو گروه قبل و ۲۴ ساعت بعد از درمان تحت سونوگرافی داپلر قرار گرفتند و مقادیر RI و PI شریان های رحمی، شریان ناف و شریان مغزی میانی جنینی تعیین شد.

نتایج: نتایج این مطالعه نشان داد اگرچه درمان با شیاف سیکلوژست باعث کاهش بروز زایمان پره ترم گردید اما از نظر آماری معنی دار نبود ($P>0/05$). تغییرات اندکس RI شریان رحمی پس از درمان از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/009$). بعلاوه اندکس RI و PI شریان مغزی میانی نیز پس از درمان تفاوت آماری معنی داری نشان داد (به ترتیب $P<0/001$ و $P=0/002$). در حالی که تغییرات اندکس RI و PI شریان ناف و تغییرات اندکس PI شریان رحمی پس از درمان از نظر آماری معنی دار نبود ($P>0/05$).

نتیجه گیری: با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه و مطالعات دیگر به نظر می رسد پروژسترون با خواص وازودیلاتوری خود موجب کاهش شاخص های مقاومت شریانی عروق رحمی جنینی شده است و از این رو ممکن است در پیشگیری از زایمان پره ترم مفید واقع گردد.

واژگان کلیدی: زایمان زودرس، پروژسترون، سونوگرافی داپلر، عروق رحمی جنینی

فهرست مطالب

فصل اول/مقدمه پژوهش.....	۱
۱-۱- مقدمه.....	۲
۱-۱-۱- زایمان زودس.....	۲
۱-۱-۱-۱- تعریف.....	۲
۱-۱-۱-۲- اپیدمیولوژی.....	۲
۱-۱-۱-۳- اتیولوژی.....	۳
۱-۱-۱-۴- تشخیص.....	۵
۱-۱-۱-۵- ارزیابی های تشخیصی.....	۵
۱-۱-۱-۶- درمان.....	۶
۱-۱-۱-۷- عوارض.....	۶
۱-۱-۱-۸- پیش آگهی.....	۷
۱-۲- بیان مسئله.....	۸
۱-۳- اهداف و فرضیات.....	۱۱
۱-۳-۱- هدف اصلی.....	۱۱
۱-۳-۲- اهداف فرعی.....	۱۱
۱-۳-۳- اهداف کاربردی.....	۱۱
۱-۳-۴- فرضیات تحقیق یا سوالات پژوهشی.....	۱۲
فصل دوم/بررسی متون.....	۱۳
فصل سوم/مواد و روش ها.....	۲۳
۳-۱-مقدمه.....	۲۴
۳-۲- نوع مطالعه.....	۲۴
۳-۳- زمان و مکان مطالعه.....	۲۴
۳-۴- جامعه مورد مطالعه.....	۲۴

۲۴	۳-۴-۱ معیارهای ورود به مطالعه.....
۲۵	۳-۴-۲ معیارهای خروج از مطالعه.....
۲۵	۳-۵ حجم نمونه.....
۲۵	۳-۶ روش نمونه گیری.....
۲۵	۳-۷ بازگردآوریداده‌ها.....
۸-۳	روش
جمع	آوری
داده	ها.....
۲۶	۳-۹ متغیرهای مورد مطالعه.....
۲۸	۳-۱۰ محدودیت های مطالعه.....
۲۸	۳-۱۱ ملاحظات اخلاقی.....
۲۹	۳-۱۲ روش اجرا.....
۳۰	۳-۱۳ روش تجزیه و تحلیل داده ها.....
۳۱	فصل چهارم/یافته های پژوهش.....
۳۲	۴-۱ اطلاعات زمینه ای.....
۳۶	۴-۲ نتایج سونوگرافی داپلر پیش از درمان.....
۳۸	۴-۳ نتایج سونوگرافی داپلر پس از درمان.....
۴۶	فصل پنجم/بحث، نتیجه گیری.....
۴۷	۵-۱ بحث.....
۵۳	۵-۲ نتیجه گیری.....
۵۴	۵-۳ پیشنهادات.....
۵۵	منابع.....

فهرست جدول‌ها

جدول	۱-۳:	جدول
		متغیرها..... ۲۷
		جدول ۱-۳: شاخص‌های مرکزی در مورد متغیرهای وابسته به زمان در بیماران مورد مطالعه
مورد	های	گروه
		تفکیک
		به
		بررسی..... ۳۳
		جدول ۲-۴: نتایج بررسی سابقه زایمان زودرس در گروه‌های مورد
		مطالعه..... ۳۴
		جدول ۳-۴: نتایج بررسی پاریتی در گروه‌های مورد مطالعه..... ۳۴
		جدول ۴-۴: تفاوت نتایج ختم بارداری از نظر ترم یا پره ترم در میان گروه‌های مورد
		مطالعه..... ۳۵
		جدول ۵-۴: نتایج اندکس‌های اندازه‌گیری شده در سونوگرافی داپلر در بیماران مورد مطالعه
مورد	های	گروه
		تفکیک
		به
		درمان
		از
		پیش
		بررسی..... ۳۷
		جدول ۶-۴: نتایج اندکس‌های اندازه‌گیری شده در سونوگرافی داپلر در بیماران مورد مطالعه
مورد	های	گروه
		تفکیک
		به
		درمان
		از
		پس
		بررسی..... ۳۳

فهرست نمودارها

نمودار ۱-۴ تغییرات میانگین RI شریان رحمی در گروه های مورد مطالعه قبل و بعد از درمان.....۴۰

نمودار ۲-۴ تغییرات میانگین RI شریان نافی در گروه های مورد مطالعه قبل و بعد از درمان.....۴۱

نمودار ۳-۴ تغییرات میانگین RI شریان مغزی میانی در گروه های مورد مطالعه قبل و بعد از درمان.....۴۲

نمودار ۴-۴ تغییرات میانگین PI شریان رحمی در گروه های مورد مطالعه قبل و بعد از درمان.....۴۳

نمودار ۵-۴ تغییرات میانگین PI شریان نافی در گروه های مورد مطالعه قبل و بعد از درمان.....۴۴

نمودار ۶-۴ تغییرات میانگین PI شریان مغزی میانی در گروه های مورد مطالعه قبل و بعد از درمان.....۴۵

فصل اول

مقدمه پژوهش

۱-۱ - مقدمه

۱-۱-۱ - زایمان زودرس

۱-۱-۱-۱ - تعریف

زایمان زودرس به زایمانی گفته می شود که در آن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته

طول بکشد (۲،۱).

۱-۱-۱-۲ - اپیدمیولوژی

در حال حاضر زایمان زودرس شایعترین علت مرگ و میر نوزادان محسوب می شود و این در حالی است که میزان مرگ و میر نوزادان معیاری برای بررسی ارزیابی کیفیت و مقایسه سیستم های بهداشتی درمانی جوامع محسوب می شود (۳).

شیوع زایمان زودرس در هر کشور و منطقه ای متفاوت است. به طوری که آمار تولد نوزادان نارس در آمریکا ۹ تا ۱۲ درصد، در اروپا ۵ تا ۷ درصد و در کشورهای در حال توسعه ۵ تا ۹ درصد است (۴،۵). این میزان در ایران در مطالعات مختلف و در نقاط مختلف کشور متفاوت بوده است. در مطالعه ای در تهران ۸/۷ درصد (۶)، در زنجان ۷ درصد (۷) و در مشهد ۱۶/۴ درصد (۸) گزارش شده است.

با وجود این که روش های نوین مراقبت از نوزادان زودرس وضعیت این متولدین کوچک را تا حد زیادی بهبود بخشیده است ولی هیچ کاهش پایدار و قابل توجهی در میزان بروز تولدهای زودرس به وجود نیامده است و زایمان زودرس هنوز هم علت ۷۰ درصد از مرگ و میرها و عوارض نورولوژیک و ناتوانی در سال های بعدی عمر در نوزادان بدون ناهنجاری مادرزادی است که هزینه های زیادی را بر نظام سلامت تحمیل می کند (۹،۱۱،۱۰).

زایمان زودرس مهم ترین دلیل پذیرش مادران طی بارداری در بیمارستان است که از این منظر نیز برای خانواده و جامعه مشکلات اقتصادی زیادی را ایجاد می کند (۱۲).

در حالی که سایر علل موربیدیتی و مورتالیتی نوزادان کاهش یافته است، این مشکل هنوز حل نشده و در حال حاضر مهمترین مسئله در طب نوزادان محسوب می شود (۱۳).

۱-۱-۳- اتیولوژی

اتیولوژی زایمان زودرس هنوز به درستی مشخص نیست. اما حداقل ۴ پروسه بیماری زایی در آن نقش دارد که شامل مواد زیر می باشد:

- فعال سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال مادر یا جنینکه با اضطراب و افسردگی مادر و یا استرس جنینی همراه است.
- التهاب و عفونت
- خونریزی دسیدوا
- دیستانسیون رحمی

طیف وسیعی از علل و عوامل مادری، جنینی و جفتی درطول مدت بارداری نقش دارند. مطالعات مختلف عواملی چون عدم مراقبت دوران بارداری، چندقلویی، سابقه نازایی، سابقه زایمان زودرس، تعداد بارداری، حاملگی همراه فشارخون، جنس مذکر، مصرف سیگار، عفونت ادراری، آنمی، دیابت، پره اکلمپسی و شاخص توده بدنی بالا و پایین را در بروز زایمان زودرس مورد تاکید قرار داده اند (۱، ۱۴، ۱۵).

به طور کلی تعدادی فاکتور خطر در این بیماری نقش دارد که شامل موارد زیر هستند.

- ایدیوپاتیک
- بارداری دوقلو
- پلی هیدرآمنیوس
- پارگی زودرس پرده ها (رها شدن موضعی پروستاگلاندین ها)
- سابقه قبلی زایمان پره ترم
- عفونت ها (کوریوآمنیونیت، عفونت ادراری، عفونت مجرای تناسلی و به ویژه واژینوز باکتریال، سایر عفونت ها)
- اختلالات سیستمیک (دیابت ملیتوس، هیپرتانسیون)
- جداشدگی جفت
- جفت سرراهی
- مالفورماسیون رحم
- نارسایی سرویکس
- خون ریزی پس از زایمان (تحریک میومتر)
- مالفورماسیون جنینی
- مرگ جنین
- تب مادر (۱۶)

۱-۱-۴- تشخیص

تشخیص زایمان زودرس براساس معیارهای بالینی می باشد. این معیارها شامل موارد زیر است:

انقباضات رحمی (≤ 4 انقباض در هر ۲۰ دقیقه) و

دیلاتاسیون سرویکس $\leq 2-3$ سانتی متر یا

طول سرویکس > 20 میلی متر در سونوگرافی ترنس واژینال یا

طول سرویکس $> 20-30$ میلی متر در سونوگرافی ترنس واژینال به همراه تست فیبرونکتین جنینی مثبت (۱۷)

۱-۱-۵- ارزیابی های تشخیصی

در ارزیابی های اولیه باید شرح حال دقیق اخذ شود و سوابق مرتبط با بارداری مادر بررسی گردد. بعد از معاینه سیستمیک بررسی با اسپکولوم اندیکاسیون دارد. در بررسی با اسپکولوم ابتدا باید دیلاتاسیون سرویکس تخمین زده شود. دیلاتاسیون بیشتر و برابر با ۳ سانتی متر به نفع تشخیص زایمان زودرس می باشد. باید مشخص شود که آیا خونریزی وجود دارد و اگر وجود دارد میزان آن چقدر است. وضعیت غشاهای جنینی خصوصا از نظر پارگی کیسه آب ارزیابی شود. سونوگرافی شکمی از نظر پارگی کیسه آب انجام شده و در نهایت نمونه سرویکوواژینال از نظر فیبرونکتین جنینی گرفته شود. پاراکلینیک شامل آزمایشات خونیشمارش کامل سلول های خونی، ESR، کشت خون (در موارد شک به عفونت)، کشت رکتوواژینال از نظر استرپتوکوک گروه B، آزمایش ادرار و

کشت، ارزیابی جنین از نظر کاردیوتوگرافی، آمنیوسنتز و کوردوسنتز (از نظر وجود عفونت ها) و سونوگرافیکالرداپلر می باشد (۲۲-۱۸).

۱-۱-۱-۶- درمان

درمان براساس زمان بارداری و مرحله زایمان، متفاوت است. درمان کلی شامل ارزیابی و مونیتورینگ کاردیوتوکوگرافی، برقراری هیدراسیون کافی، تجویز آنتی بیوتیک های مناسب (در موارد شک به عفونت و یا پاره شدن پرده ها)، تجویز مسکن به میزان کافی، استروئید ها (خوراکی، داخل عضلانی)، نظیر دگزامتازون، بتامتازون (در موارد بارداری زیر ۳۴ هفته برای کمک به بلوغ ریه های جنین و کاهش خطر سندرم دیسترس تنفسی جنین) می باشد.

در موارد با ریسک بالا انتقال به مرکز مجهز (در مواردی که امکانات واحد مراقبت های ویژه نوزادان در دسترس نباشد)، سرکلارژ سرویکس (در موارد شک به نارسایی سرویکس) توکولیتیک ها، سمپاتومیمتیک های بتا نظیر ریتودرین، سالبوتامول (آگونیست های بتا ۲ است که سبب شل شدگی عضلات صاف می شود)، ایندومتاسین (کاهش سنتز پروستاگلاندین ها)، مهارکننده های کانال کلسیم (شل شدگی عضلات صاف)، آنتاگونیست های رسپتور اکسی توسین (نظیر اتوسیپان ۲) ممکن است اندیکاسیون یابد (۲۴-۲۳).

۱-۱-۱-۷- عوارض

عوارض زایمان زودرس شامل مرگ جنین قبل از زایمان، ناتوانی (به ویژه سندرم دیسترس تنفسی نوزاد، خون ریزی داخل بطنی)، اختلالات تکاملی، عقب افتادگی ذهنی

(نظیر فلج مغزی، نقایص بینایی و شنوایی)، اختلالات عاطفی-روانی، اختلالات اجتماعی - رفتاری می باشد (۲۵).

بیان مسئله

زایمان زودرس (زایمان کمتر از ۳۷ هفته) یکی از مهمترین علل موریبیدیتی و مورتالیتی پره ناتال در مادران باردار را تشکیل می دهد (۲۷)

زایمان زودرس ۱۲ درصد کل زایمانها را دربرمیگیرد و تخمین زده میشود که پره ماچوریتی ۶۵ درصد از علل مورتالیتی نوزادان را شامل میشود (۲۸-۲۹).

پروژسترونیک هورمون موثر در تداوم بارداری است که از آدرنال، گنادها، سیستم عصبی و جفت ترشح می شود. (۳۰). در اغلبیستانداراندرطی دوران بارداری، سطح پروژسترون مایع آمنیون بالا بوده و به سرعت، پیش از آغاز زایمان افت می کند. این فرضیه مطرح است که در زایمان انسان، محرومیت عملکرد پروژسترون رخ می دهد و فعالیت گیرنده های پروژسترون کاهش مییابد. بنابراین به نظر میرسد که پروژسترون با حفظ آرامش رحم بتواند زایمان زودرس را مهار کند (۳۱).

مکانیسم احتمالی نقش بازدارنده پروژسترون، در پیشگیری از زایمان زودرس، هنوز ناشناخته است (۳۱).

مکانیسم هایی که تا کنون شناخته شده اند شامل نقش ضد التهابی، مهار تشکیل Gap junction در میومتر و اثر مستقیم آن بر روی سرویکس میباشد (۳۲). پروژسترونیک هورمون شل کننده عضلانی نیز می باشد که می تواند اثرات وازودیلاتوری بر بستر عروقی اعمال کند (۳۳). این اثر وازودیلاتوری بر مقاومت عروق رحمی، شاید بتواند در پیشگیری از زایمان زودرس نقش داشته باشد (۳۴-۳۶). بعلاوه این اثرات وازودیلاتوری ممکن است در جلوگیری از فعالیت انقباضی میومتر، ایجاد ریلکسیشن در عضلات صاف رحم، جلوگیری از آزادسازی پروستاگلندینها، تعادل در ترشح سیتوکین ها و جلوگیری از تجمع

پلاکتی موثر باشد. از طرفی دیگر مطالعات نشان می دهد که پروژسترون روی عروق خونی رحم در خانم های باردار و غیر اثر وازودیلاتور دارد (۳۶).

یکی از روشهای تصویربرداری غیر تهاجمی که در سالهای اخیر جهت ارزیابی سلامت جنین بکار می رود سونوگرافی کالرداپلر میباشد. اندازه گیری توسط اولتراسونوگرافی داپلر دارای ارزش پروگنوستیک برای ارزیابی بارداری از لحاظ جریان خون رحمی جفتی و همچنین جریان خون تروفوبلاستی است (۲۷).

دو شاخص ضخامت و همچنین خونرسانی رحم برای حفاظت از جنین و تداوم بارداری ضروری هستند لذا گردش خون رحمی جنینی می تواند عامل مهمی در این راستا باشد باشد. گردش خون کافی و کارآمد نیاز به بستری مناسب از سیستم عروقی رحم دارد. در شرایط طبیعی، گردش خون رحمی جنینی یک سیکل کم مقاومت را تشکیل می دهد. ارزیابی منحنی هر کدام از عروق بدن براساس اندکس های خاص صورت می گیرد. پورسلوت و گاسلینگ در نیمه دوم قرن بیستم دواندکس مهم جهت بررسی مقاومت عروقی در سونوگرافی کالرداپلر توسط را تعریف نمودند که در این تعریف با استفاده از روش داپلر (بامفهوم تغییر فرکانس یا طول موج بر اثر حرکت)، اندازه گیری اندکس هایی نظیر PI (pulsatility Index) و RI (resistance index) عروق رحمی و شریان نافی و شریان مغزی میانی جنین به ارزیابی سلامت جنین میپردازد RI بصورت $S-D/A$ تعریف و PI بصورت $(S-D/A)$ تعریف می شود. در این محاسبه (S) موج سیستول، (D) موج دیاستول و (A) میانگین دو موج می باشد (۳۷-۳۹).

در تعدادی از مطالعات اثر وازودیلاتوری پروژسترون بر روی عروق رحمی زنان مبتلا به تهدید به سقط تاکنون بررسی شده است (۲۷). تعداد بسیار کمی مطالعه وجود دارد که به بررسی اثرات احتمالی پروژسترون بر روی جریان خون

مادر و جنین ، در سه ماهه دوم و سوم بخصوص در زنان پرخطر(مثلاً دارای سرویکس کوتاه) پرداخته باشد.

باتوجه به اهمیت پروژسترون در تداوم حاملگی و نقش احتمالی وازودیلاتوری آن روی عروق رحمی جنینی و مطالعات اندک در این زمینه ما بر آن شدیم تا به بررسی تاثیر سیکلوژست وازینال بر روی مقاومت عروق رحمی _جنینی در زنان در معرض خطر زایمان زودرس بپردازیم.

۱-۲- اهداف و فرضیات

۱-۲-۱- هدف اصلی طرح

تعیین تأثیر تجویز سیکلوژست وازینال بر روی مقاومت عروق رحمی جنینی در زنان در معرض خطر زایمان زودرس در بیمارستان کوثر قزوین در طی سال

۱۳۹۵-۹۶

۱-۲-۲- اهداف فرعی

- تعیین میانگین RI و PI شریان مغزی میانی جنین در سونوگرافی داپلر، قبل و ۲۴ ساعت پس از تجویز سیکلوژست در دو گروه شاهد و مورد و مقایسه آنها باهم
- تعیین میانگین RI و PI شریان رحمی در سونوگرافی داپلر، قبل و ۲۴ ساعت پس از تجویز سیکلوژست در دو گروه شاهد و مورد و مقایسه آنها باهم
- تعیین میانگین RI و PI شریان نافی در سونوگرافی داپلر، قبل و ۲۴ ساعت پس از تجویز سیکلوژست در دو گروه شاهد و مورد و مقایسه آنها باهم
- تعیین زمان ختم بارداری در دو گروه شاهد و مورد و مقایسه آنها باهم

۱-۲-۳- اهداف کاربردی

با توجه به نقش وازودیلاتوری سیکلوژستبر بهبود وضعیت عروق رحمی- جنینی این مطالعه با این هدف طراحی شد تا اثر تجویز شیاف سیکلوژستبر کاهش بروز

پره ترم لیبربررسی گردد تا در صورت موثر بودن این دارو بتوان از آن در پیشگیری از پره ترم لیبر بهره برد.

۱-۲-۴- فرضیه ها یا سؤال های پژوهش

- میانگین RI شریان مغزی میانی جنین در سونوگرافی داپلر، قبل و ۲۴ ساعت پس از تجویز سیکلوژست در دو گروه شاهد و مورد با هم تفاوت دارد.
- میانگین PI شریان مغزی میانی جنین در سونوگرافی داپلر، قبل و ۲۴ ساعت پس از تجویز سیکلوژست در دو گروه شاهد و مورد با هم تفاوت دارد.
- میانگین RI شریان نافی در سونوگرافی داپلر، قبل و ۲۴ ساعت پس از تجویز سیکلوژست در دو گروه شاهد و مورد با هم تفاوت دارد.
- میانگین PI شریان نافی در سونوگرافی داپلر، قبل و ۲۴ ساعت پس از تجویز سیکلوژست در دو گروه شاهد و مورد با هم تفاوت دارد.
- میانگین RI شریان رحمی در سونوگرافی داپلر، قبل و ۲۴ ساعت پس از تجویز سیکلوژست در دو گروه شاهد و مورد با هم تفاوت دارد.
- میانگین PI شریان رحمی در سونوگرافی داپلر، قبل و ۲۴ ساعت پس از تجویز سیکلوژست در دو گروه شاهد و مورد با هم تفاوت دارد.
- زمان ختم بارداری در دو گروه شاهد و مورد با هم متفاوت است.

فصل دوم

بررسی متون

۱. Barda و همکارانش در سال ۲۰۱۰ در اسرائیل به بررسی اثر پروژسترون واژینال روی امپدانس جریان خون رحمی _ جنینی در زایمان زودرس پرداختند. در این مطالعه کوهورت آینده نگر، ۴۴ خانم باردار ۱۸ تا ۳۳ هفته با معیار ورود داشتن اپیزود پره ترم لیبریا سابقه ای از زایمان زودرس قبل از ۳۴ هفته یا سرویکس کوتاه (زیر ۲۵ میلی متر) به عنوان یک یافته تصادفی سونوگرافی سه ماهه دوم، ابتدا و پس از ۲۴ ساعت از تجویز یک دوزشیاف پروژسترون واژینال ۲۰۰ میلی گرمی، تحت سونوگرافی کالر داپلر قرار گرفتند و MCA RI, PI و شریان نافی و شریانهای رحمی اندازه گیری شد. نتایج این مطالعه نشان داد ۳۸/۶٪ قبل از ترم زایمان نمودند و ۲۰/۴٪ از آن ها قبل از هفته ۳۴ بود. پس از درمان با پروژسترون کاهش معنی داری در حد ۱۸/۲٪ در اندکس PI شریان MCA جنینی مشاهده شد ($P < 0.001$) در حالی که تفاوت معنی داری در اندکس عروق دیگر یافت نشد ($P > 0.05$). اما مقایسه اندکس های سونوگرافی داپلر در زنانی که پیش از ۳۴ هفته و پیش از ترم کرده بودند از نظر آماری معنی دار نبود ($P > 0.05$). در نهایت از این مطالعه نتیجه گیری شد که درمان زنان در خطر زایمان زودرس باعث کاهش معنی دار اندکس PI می گردد که موید اثرات وازودیلاتوری آن بر جریان خون جنینی می باشد (۴۰).

۲. Hameed در سال ۲۰۱۲ در مصر به بررسی مقایسه ای پروژسترون واژینال و عضلانی در جلوگیری از زایمان زودرس و تأثیر آن بر جریان خون رحمی - جنینی پرداختند. در این مطالعه کارآزمایی بالینی هشتاد و سه زن باردار در سنین ۲۰ تا ۲۴ هفته که در معرض خطر زایمان زودرس قرار داشتند مورد

بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود این مطالعه شامل حاملگی تک قلوبی، وجود جنین زنده ۲۴-۲۰ هفته، سابقه مثبت قبلی زایمان زودرس در حاملگی تک قلوبی، سرویکس کوتاه (زیر ۲۵ میلی متر) و عدم استفاده از توکولیتیک در ۴۸ ساعت قبل از مطالعه بود. از این میان ۳۶ خانم شیاف پروژسترون را ۲۰۰ میلیگرم روزانه بصورت واژینال، و ۲۸ خانم ۱۷ آلفا هیدروکسی پروژسترون را به میزان ۲۵۰ میلیگرم یک بار در هفته و عضلانی دریافت کردند. ۱۹ خانم که هیچگونه ماده پروژسترونی دریافت نکرده بودند به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. سونوگرافی داپلر عروق مغزی میانی جنین، شریان بند ناف و شریان رحمی قبل و یک هفته پس از تجویز پروژسترون انجام شد و تجویز پروژسترون تا هفته ۳۶ حاملگی ادامه داشت بروز زایمان زودرس، میانگین سن حاملگی و وزن هنگام تولد نوزاد، نیاز به بستری در NICU و مرگ و میر نوزادان و شاخص های داپلر قبل و بعد از تجویز پروژسترون نیز در گروه ها مورد مقایسه قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد میزان بروز زایمان زودرس در گروه پروژسترون واژینال و گروه پروژسترون عضلانی به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود (به ترتیب ۲۵٪، ۲۱،۴٪ و ۵۲٪). کاهش معنی داری در MCA-PI جنینی و RI پس از تجویز پروژسترون در هر دو گروه عضلانی ($P < 0,001$) و واژینال ($P < 0,001$) در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. اما کاهش معنی دار در میانگین اندکس های RI و PI شریان رحمی تنها پس از تجویز پروژسترون واژینال صورت گرفت ($P < 0,001$) و در موارد دیگر غیر معنی دار بود ($P > 0,05$). در نهایت از این مطالعه نتیجه گیری شد که تجویز پروژسترون واژینال تقریباً به اندازه پروژسترون عضلانی در پیشگیری از زایمان زودرس موثر بود و هر دو روش تجویز با کاهش معنی داری در MCA-PI و RI جنینی

همراه بودند، اما کاهش معنی دار در RI و PI شریان رحمی فقط در روش تجویز واژینال مشاهده شد (۲۷).

۳. وفایی و همکارانش در سال ۲۰۱۵ در شیراز به بررسی تأثیر پروژسترون واژینال بر امپدانس جریان خون در گردش خون جنینی-رحمی توسط سونوگرافی داپلر در پیشگیری از زایمان زودرس پرداختند. این مطالعه آینده نگر در ۳۵ زن با بارداری تک قلو با سن بارداری ۱۸-۳۳ هفته انجام شد. معیارهای ورود به این مطالعه شامل زنان بارداری بود که دارای تجربه ای از انقباضات منظم رحمی که منجر به تظاهر حداقل یک اپیزود زایمان زودرس شده، یا تغییرات دیلاتاسیون سرویکس و افاسمان که در معاینه واژینال مشخص شده و یا دارای سرویکس کوتاه (کمتر از ۲۵ میلی متر) بدون علامت که در سونوگرافی شکمی در سه ماهه دوم بارداری مشاهده شده و با سونوگرافی ترنس واژینال به اثبات رسیده باشد و یا سابقه قبلی زایمان زودرس داشتند. قبل و ۷۲ ساعت بعد از تجویز پروژسترون واژینال با دوز ۴۰۰ میلی گرم، جریان داپلر و اندکس (PI) خون بند ناف، شریان مغزی میانی جنین، شریان رحمی و داکتوس ونوسوس انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد که کاهش معنی داری در حد ۱۰/۸ درصد در اندکس PI شریان رحمی بعد از تجویز پروژسترون وجود دارد ($P=0,001$). با این وجود، تغییرات معنی داری در PI سایر عروق مشاهده نشد ($P>0,05$). بعلاوه اختلاف معنی داری در پارامترهای جریان داپلر در هر یک از عروق مورد بررسی قبل یا بعد از درمان پروژسترون یافت نشد ($P>0,05$). در نهایت از این مطالعه نتیجه گیری شد که درمان با پروژسترون واژینال باعث کاهش PI در شریان های رحمی در سه ماهه دوم و سوم بارداری می گردد. بنابراین، این دارو

ممکن است اثرات وازودیلاتوری مفیدی بر عروق رحمی جنینی داشته باشد (۴۱).

۴. دکتر موحد و همکاران در پروژه پایان نامه تخصص زنان و زایمان خود در سال ۱۳۹۶ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین و بیمارستان کوثر به بررسی تاثیر تجویز سیکلوژست وازینال بر مقاومت شریان رحمی در زنان مبتلا به تهدید به سقط پرداختند. در این کارآزمایی بالینی ۴۰ مادر مبتلا به تهدید به سقط با شرایط ورود به مطالعه خانم های باردار تک قلو مبتلا به خونریزی وازینال در سن بارداری زیر ۱۲ هفته در حضور جنین زنده و سرویکس بسته تحت سونوگرافی وازینال کالر داپلر شریان های رحمی قرار گرفتند تا میانگین PI و RI شریان های رحمی مشخص شود. به افراد مذکور به مدت ۲ هفته روزی ۱ عدد داروی سیکلوژست وازینال ۴۰۰ میلی گرم داده شد. در پایان دو هفته، مجدداً سونوگرافی وازینال کالر داپلر شریان های رحمی انجام شد و تغییرات متوسط PI و RI شریان های رحمی پس از مصرف سیکلوژست وازینال مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این بررسی نشان داد در ارزیابی با سونوگرافی داپلر، متوسط شاخص RI شریان رحمی راست و چپ بعد از تجویز سیکلوژست وازینال نسبت به قبل از آن کاهش معنی دار داشت ($P < 0.001$) که این تغییر با adjust کردن برابر شاخصهای سن، سن بارداری، سابقه سقط و گراوید همچنان معنی دار بود. همچنین متوسط شاخص PI شریان رحمی راست و چپ بعد از تجویز سیکلوژست وازینال نسبت به قبل از آن کاهش معنی دار داشت ($P < 0.001$) که این تغییر نیز با adjust کردن برابر شاخصهای سن، سن بارداری، سابقه سقط و گراوید همچنان معنی دار بود ($P < 0.05$). در نهایت از این مطالعه نتیجه گیری شد که تجویز شیاف پروژسترون با بهبود در شاخص های مقاومت شریان رحمی موجب

بهبود خونرسانی رحمی شده و به بهبود پیامد بارداری به ویژه کاهش خطر تهدید به سقط خواهد شد (۴۲).

۵. میرزایی و همکارش در سال ۱۳۹۴ در کرمان طی یک کارآزمایی بالینی دوسوکوربه بررسی تاثیر پروژسترون بر پیشگیری از زایمان زودرس در زنان با پارگی زودرس کیسه آب در سن حاملگی ۲۴-۳۴ هفته پیداختند. ۱۷۱ زن باردار به صورت تصادفی در سه گروه قرار گرفتند. به گروه اول شیاف رکتال پروژسترون ۴۰۰ میلی گرم روزانه و به گروه دوم ۱۷-هیدروکسی پروژسترون کاپروات هفته ای ۲۵۰ میلی گرم به صورت تزریقی و گروه سوم بدون تجویز دارو تا زمان ختم بارداری پیگیری شدند. در نهایت سه گروه از نظر سرانجام بارداری، وزن و سن زمان تولد، کوریوآمیونیوت، عفونت نوزادی و مرگ و میر جنینی و نوزادی با هم مقایسه شدند. یافته های این مطالعه نشان داد سن حاملگی زمان پارگی کیسه آب و تعداد بارداری های قبلی در سه گروه مشابه بود ($P>0,05$). در گروه های تحت درمان با پروژسترون به طورمعنی داری نسبت به گروه بدون درمان زمان زایمان به تعویق افتاد ($P=0,006$). سن حاملگی زمان ختم بارداری، روش زایمان، وزن زمان تولد، بستری در NICU و همچنین شیوع کوریوآمیونیوت در سه گروه تفاوت معنی داری نداشت ($P>0,05$). در نهایت از این مطالعه نتیجه گیری شد که درمان با پروژسترون شاید موجب پیشگیری از زایمان زودرس در بیماران با پارگی زودرس کیسه آب شود، اما تاثیر آن بر روی پیامد بارداری نامشخص است. لذا در این مطالعه پیشنهاد گردید که برای بررسی تاثیر پروژسترون بر روی پیامد بارداری، مطالعات کارآزمایی بیشتری لازم است (۴۳).

۶. تولیت و همکارانش در سال ۱۳۹۳ در بیرجند به مقایسه اثرتجویز شیاف پروژسترون با سالبوتامول بر کاهش زایمان زودرس در زنان در معرض خطر پرداختند. در این کارآزمایی بالینی تصادفی، ۵۶ زن باردار در معرض خطر زایمان زودرس که بین ۲۶ تا ۳۴ هفته ی بارداری قرار داشتند، به روش در دسترس انتخاب و به طور تصادفی، در دو گروه شاهد و مورد قرار گرفتند. معیارهای ورود به این مطالعه نارسایی سرویکس، سابقه زایمان زودرس، ناهنجاری رحم و معیارهای خروج شامل ناهنجاری جنینی، پره اکلمپسی و حساسیت به پروژسترون یا سالبوتامول بود. در گروه اول، شیاف پروژسترون ۲۰۰ میلی گرم (رکتال) به صورت یک روز در میان تا پایان هفته ی ۳۴ حاملگی و در گروه دوم، ۵ سی سی شربت یا قرص ۲ میلی گرم سالبوتامول هر ۸-۱۲ ساعت تا پایان هفته ی ۳۴ حاملگی تجویز گردید. یافته های این مطالعه نشان داد میانگین سن جنینی در هنگام زایمان در گروه دریافت کننده ی پروژسترون $1/3 \pm 37/7$ هفته و در گروه دریافت کننده سالبوتامول $2/1 \pm 36/9$ هفته بوده و اختلاف معناداری وجود نداشت ($P > 0.05$). میانگین مدت باقی ماندن جنین در رحم، به دنبال اقدام درمانی در گروه دریافت کننده پروژسترون $1/8 \pm 12/5$ هفته و در گروه دریافت کننده سالبوتامول $2/3 \pm 11/7$ هفته بوده و از لحاظ آماری، معنادار نبود ($P > 0.05$). اطلاعات حاصل از این پژوهش، نشان دهنده ی آن بود که رژیم درمانی پروژسترون در مقایسه با رژیم سالبوتامول، توانسته است به طور میانگین $0/8$ هفته بیشتر مدت ماندگاری حاملگی را افزایش دهد، هرچند این اختلاف از نظر آماری معنادار نبوده است ($P > 0.05$) (۴۴).

۷. سالاری و همکارانش در سال ۱۳۹۱ به مقایسه اثر شیاف واژینال پروژسترون و قرص ایزوکسوپرین خوراکی در افزایش تداوم بارداری پس از کنترل زایمان زودرس پرداختند. این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی بر روی ۱۰۰ زن باردار با علایم زایمان زودرس مراجعه کننده به بیمارستان افضل پور کرمان انجام شد. زنان پس از کنترل انقباضات رحمی، به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به یک گروه شیاف واژینال پروژسترون ۴۰۰ میلی گرم روزانه و به گروه دیگر قرص ایزوکسوپرین خوراکی ۱۰ میلی گرم سه بار در روز تجویز شد. دو گروه تا زمان زایمان پی گیری و از نظر اثر بخشی و عوارض دارویی مقایسه شدند. یافته های این مطالعه نشان داد دو گروه از لحاظ متوسط سن حاملگی زمان زایمان، وزن زمان تولد نوزاد، بستری نوزادان در بخش مراقبت های ویژه نوزادان و زردی نوزادی یکسان بودند ($P>0.05$). در گروه پروژسترون هیچ عارضه دارویی مشاهده نشد اما در گروه ایزوکسوپرین ۱۱/۶٪ دچار عوارض دارویی شامل تاکی کاردی و تپش قلب شدند، که این اختلاف در دو گروه از لحاظ آماری معنی دار نبود ($P>0.05$). با توجه به نتایج این مطالعه، به نظر می رسد به علت عوارض مادری کمتر پروژسترون واژینال، این دارو بتواند گزینه مناسب تری در درمان نگهدارنده پس از توقف زایمان زودرس باشد (۴۵).

۸. اکبری و همکارانش در سال ۱۳۸۸ در خرم آباد به بررسی اثر شیاف پروژسترون در جلوگیری از زایمان زودرس و عوارض آن پرداختند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: ۱- حاملگی تک قلو با سن دقیق که سن درست حاملگی بر اساس LMP تعیین شد و به وسیله سونوگرافی قبل از ۲۰ هفته تایید شد ۲- خانم با سابقه یک یا دو زایمان زودرس قبل از ۳۷ هفته حاملگی یا خانم با سابقه سرکلاژ سرویکس پروفیلاکتیک یا آنومالی رحمی (رحم تک شاخ، رحم

دوشاخ، رحم دیواره دار، رحم کمانی، رحم دوگانه) ۳- سن بیشتر از ۱۸ سال و کمتر از ۳۵ سال بود. در نهایت ۱۵۰ خانم حامله که در خطر بالا برای زایمان زودرس بودند انتخاب شده و به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. این دو گروه از نظر سن حاملگی و عوامل خطر زایمان زودرس مشابه بودند. بین هفته ۲۴-۳۴ حاملگی به یک گروه، روزانه ۱۰۰ میلی گرم شیاف واژینال پروژسترون داده شد و گروه دیگر به عنوان گروه کنترل تحت نظر قرار گرفتند. به افراد آموزش‌های لازم داده شد که در صورت انقباضات منظم و ریتمیک به بیمارستان مراجعه کنند و با استفاده از توکودینامومتر برای ۶۰ دقیقه مونیتورینگ انقباضات رحمی به عمل آمد و در صورت واقعی بودن انقباضات، بیمار تحت درمان با داروهای توکولیتیک رایج قرار گرفت و در بیمارانی که علیرغم درمان با توکولیتیک زایمان متوقف نشد، اطلاعات ثبت و جمع‌آوری شد. یافته‌های این مطالعه نشان داد میانگین سن حاملگی در گروه دریافت کننده پروژسترون ($38/62 \pm 2/08$ هفته) و در گروه کنترل ($35/88 \pm 3/5$ هفته) و از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0,01$). زایمان زودرس در کمتر از ۳۷ هفته حاملگی در ۳۱/۹ درصد خانم‌های گروه کنترل و در ۱۱/۶ درصد گروه دریافت کننده پروژسترون به طور معنی داری دیده شد ($P < 0,01$). زایمان زودرس در کمتر از ۳۴ هفته در ۲۲/۲ درصد خانم‌های گروه کنترل و ۲/۹ درصد گروه دریافت کننده پروژسترون دیده شد که از نظر آماری تفاوت معنی دار بود ($P < 0,01$). سندرم زجر تنفسی، وزن کم تولد، وزن زمان تولد، نیاز به دستگاه مکانیکی، نیاز به بستری در NICU، نیاز به اکسیژن حمایتی و آپگار نوزاد هنگام تولد به طور معناداری بین دو گروه متفاوت بود ($P < 0,01$). در نهایت از این مطالعه نتیجه‌گیری شد که درمان با شیاف پروژسترون، تناوب

انقباضات رحمی را کاهش می‌دهد و به این وسیله موجب کاهش زایمان زودرس در خانم‌های با عوامل خطر زایمان زودرس می‌شود (۴۶).

۹. بهادری و همکارانش در سال ۱۳۸۷ در تهران به بررسی اثر پروژسترون در پیشگیری از زایمان زودرس پرداختند. این مطالعه روی زنان بارداری که با علائم تهدید به زایمان زودرس بستری شده بودند انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل حاملگی تک قلو با سن حاملگی ۲۴-۳۴ هفته، کیسه آب سالم، عدم وجود سرکلاژ، دیلاتاسیون کمتر از ۲ سانتی متر و طول مدت حاملگی تایید شده با سونوگرافی بود. بعد از توقف انقباضات رحمی افراد به دو گروه تقسیم شدند. در گروه درمان شیاف پروژسترون ۴۰۰mg روزانه تا زمان زایمان تجویز شد و یک گروه به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند که هیچ دارویی دریافت نکردند. یافته‌های این مطالعه نشان داد متوسط سن بارداری، سندرم زجر تنفسی، وزن کم تولد و وزن زمان تولد به طور معنی داری بین دو گروه متفاوت بودند ($P < 0.05$). هیچ تفاوت معنی داری بین عود زایمان زودرس، بستری در واحد مراقبت‌های ویژه نوزادی و عفونت نوزادی در گروه پروژسترون و گروه کنترل وجود نداشت ($P > 0.05$). در نهایت از این مطالعه نتیجه‌گیری شد که استفاده از شیاف پروژسترون بعد از مهار موفق زایمان زودرس سبب به تعویق انداختن زایمان زودرس می‌شود و عوارض نوزادی ناشی از زایمان زودرس را کاهش می‌یابد ولی عود مجدد زایمان زودرس را کاهش نمی‌دهد (۴۷).

فصل سوم

مواد و روش ها

۳-۱- مقدمه

هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تجویز سیکلوژست و آژینال بر روی مقاومت عروق رحمی جنینی در زنان در معرض خطر زایمان زودرس در بیمارستان کوثر قزوین در طی سال ۱۳۹۵ بود.

۳-۲- نوع مطالعه

مطالعه حاضر به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی در زنان باردار در معرض خطر پره ترم لیبر بستری در بیمارستان کوثر قزوین در سال ۹۶-۱۳۹۵ اجرا گردید.

۳-۳- زمان و مکان مطالعه

سال های ۹۶-۱۳۹۵ در بیمارستان کوثر شهر قزوین

۳-۴- جامعه مورد مطالعه

زنان باردار در معرض خطر پره ترم لیبر بستری در بیمارستان کوثر قزوین

۳-۴-۱- معیارهای ورود به مطالعه

۱- بارداری تک قلو

۲- کیسه آب سالم

۳- سن بارداری ۲۴ تا ۳۳ هفته

۴- وجود انقباضات منظم رحمی (توکومتری مثبت و ≤ 4 انقباض در طی ۲۰

دقیقه)

۳-۴-۲- معیارهای خروج از مطالعه

۱- وقوع زایمان قبل از انجام سونوگرافی دوم

۲- پاره شدن کیسه آب حین مطالعه

۳- خونریزی واژینال

۴- سابقه مصرف ترکیبات پروژسترون در طی بارداری اخیر

۵- چندقلویی (۴۰-۴۱)

۳-۵- حجم نمونه

حداقل حجم نمونه با توجه به فرمول زیر در هر گروه ۴۵ نفر تعیین گردید.

$$n = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-B})^2 P(1-P)}{D^2}$$

۳-۶- روش نمونه گیری

آسان در دسترس

۳-۷- ابزار گردآوری داده‌ها

پرسشنامه محقق ساخته شامل اطلاعات دموگرافیک بیماران (سن مادر، سن

بارداری)، علائم زایمان زودرس و یافته های سونوگرافی

۳-۸- روش جمع آوری داده ها

مصاحبه بابیماران، شرح حال، معاینه بالینی، انجام سونوگرافی داپلر و تکمیل پرسشنامه

۳-۹- متغیرهای مورد مطالعه

متغیرهای مورد مطالعه در جدول ۳-۱ آورده شده است.

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		نحوه اندازه گیری	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
سن مادر	✓			✓			شرح حال	سال
سن بارداری	✓			✓			سونوگرافی و Imp	هفته
پاریتی	✓			✓			شرح حال	ندارد
سابقه قبلی زایمان زودرس	✓				✓		شرح حال	ندارد
علایم زایمان زودرس		✓	✓		✓		کنترکشن منظم رحمی	ندارد
شیاف سیکلوژست		✓			✓		-	میلی گرم
PI شریان نافی		✓	✓				نتیجه سونوگرافی دابلر	واحد
RI شریان نافی		✓	✓				نتیجه سونوگرافی دابلر	واحد
PI شریان مغزی میانی		✓	✓				نتیجه سونوگرافی دابلر	واحد
RI شریان مغزی میانی		✓	✓				نتیجه سونوگرافی دابلر	واحد
PI شریان رحمی		✓	✓				نتیجه سونوگرافی دابلر	واحد
RI شریان رحمی		✓	✓				نتیجه سونوگرافی دابلر	واحد

• جدول ۳-۱: متغیرهای مطالعه

۳-۱۰- محدودیت ها، مشکلات و تنگناهای احتمالی

نبود رادیولوژیست مقیم در شیفت عصر و شب بیمارستان و حذف شدن بیماران در معرض خطر مراجعه کننده در این زمان

۳-۱۱- ملاحظات اخلاقی

پروپوزال مطالعه حاضر، به تصویب شورای پایان نامه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین رسید و محققین به کلیه اصول پروتکل ها و دستورالعمل های توصیه شده توسط معاهده هلسینکی درمورد رعایت اخلاق در پژوهش پایبند بودند. پیش از ورود به مطالعه از تمامی شرکت کنندگان فرم رضایتنامه آگاهانه شرکت در طرح تحقیقاتی اخذ گردید. به شرکت کنندگان در مطالعه یا قیم قانونی آنان این اطمینان داده شد که هیچیک از هزینه های پزشکی در قالب طرح به عهده ایشان نخواهد بود. به ایشان اطمینان داده شد که تمامی اطلاعاتشان محرمانه نگهداری می شود و نتیجه طرح به صورت کلی بدون ذکر نام و مشخصات منتشر می شود. به بیماران اطمینان داده شد شرکت آنان در این پژوهش کاملاً داوطلبانه است و مجبور به شرکت در این پژوهش نیستند. به ایشان این اطمینان داده شد که هر مرحله از انجام طرح حق خروج از مطالعه را بدون هیچ غرامتی داشته و هیچگونه تغییری در نحوه درمان و مراقبت از بیماریشان صورت نمی گیرد. مجری طرح جهت پاسخگویی به ایشان در تمامی مراحل انجام طرح معرفی شد.

۳-۱۲- روش اجرا

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی در زنان باردار در معرض خطر پره ترم لیبر بستری در بیمارستان کوثر قزوین در سال ۹۶-۱۳۹۵ اجرا گردید. برای این منظور تعداد ۹۶ زن باردار تک قلو با سن بارداری ۲۴ تا ۳۳ هفته با کیسه آب سالم که با تشخیص پره ترم لیبر در بخش زایمان بستری بودند انتخاب شده بعد از پر کردن فرم اولیه اطلاعات دموگرافیک نظیر سن مادر، سن بارداری، پاریتی، سابقه قبلی پره ترم لیبر به دو گروه شاهد و مورد با انتخاب کارت های رنگی تقسیم شدند. از این تعداد ۶ نفر به علت وقوع زایمان قبل از سونوگرافی دوم از مطالعه حذف شدند.

معیار تشخیص زایمان زودرس بر اساس کرایتریای زیر صورت گرفت:

- انقباضات منظم رحمی (≤ 4 انقباض در ۲۰ دقیقه) و توکومتري مثبت يا
- دیلاتاسیون سرویکس $\leq 3-2$ سانتی متر (۱۷)

بعد از اعمال معیارهای ورود و خروج در نهایت تعداد ۹۰ بیمار وارد مطالعه شده و به طور تصادفی به دو گروه هم اندازه (۴۵ تایی) تقسیم شدند. هر دو گروه در بدو بستری تحت سونوگرافی کالرداپلر عروق رحمی، شریان نافی و مغزی میانی جنین قرار گرفتند سپس سولفات منیزیم در هر دو گروه طبق پروتکل بیشگیری از زایمان زودرس تجویز گردید. در این راستا بیماران ابتدا با ۴ گرم سولفات منیزیم وریدی طی ۲۰ دقیقه و سپس با انفوزیون سولفات منیزیم ۲ گرم در ساعت درمان شدند (۲۳).

در گروه مورد یک دوزشیاف سیکلوژست ۴۰۰ میلی گرمی به صورت واژینال گذاشته شد و هر دو گروه ۲۴ ساعت بعد مجدداً تحت سونوگرافی داپلر قرار گرفتند و مقادیر

RI و PI شریان های رحمی، شریان ناف و شریان مغزی میانی جنینی تعیین شد (۴۱).

سونوگرافی داپلر توسط یک متخصص رادیولوژی واحد بادرستگاه سونوگرافی سامسونگ H۶۰medison در مرکز رادیولوژی بیمارستان کوثر انجام شد. در طی سونوگرافی RI و PI شریانهای رحمی، شریان ناف و شریان مغزی میانی جنینی در هر دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت و تجزیه و تحلیل داده ها با آزمون های آماری مناسب توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام گردید.

۳-۱۳- روش تجزیه و تحلیل داده ها

داده های حاصل از مطالعه وارد نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ شدند. ابتدا توزیع نرمال در جامعه آماری توسط آزمون کولموگوروف اسمیرنوف تعیین شد و در مرحله بعد شاخصهای مرکزی و توصیفی محاسبه و بیان شدند. همچنین بسته به توزیع نمونه ها در جامعه آماری از آزمونهای ناپارامتریکالیا آزمون تی، تی زوجی، Chi-square، Repeated measures استفاده شد. سطح معناداری برای تمامی نمونه ها $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. در نهایت نمودار حاصل از نتایج توسط نرم افزار اکسل میکروسافت ترسیم شد.

فصل چهارم

یافته‌های پژوهش

۴-۱- نتایج اطلاعات زمینه ای

در این مطالعه تعداد ۹۰ زن باردار تک قلو با سن بارداری ۲۴ تا ۳۳ هفته با کیسه آب سالم که باتشخیص پره ترم لیبر در بخش زایمان بستری شده بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران به طور کلی $24/46 \pm 4/57$ سال بود، جوان ترین آن ها ۱۶ سال و مسن ترین ۳۳ سال سن داشتند. میانگین سن بارداری $31/22 \pm 1/75$ هفته بود، کمترین سن بارداری ۲۶ هفته و بیشترین آن ۳۳ هفته بود. ۴ بیمار ($4/4\%$) دارای سابقه زایمان زودرس، ۶۵ بیمار ($72/2\%$) نولی پار و ۲۵ بیمار ($27/8\%$) مولتی پار بودند. سرانجام ۵۶ بیمار ($62/2\%$) زایمان پره ترم داشتند و ۳۴ بیمار ($37/8\%$) در زمان ترم زایمان نمودند.

زنان مورد مطالعه به طور تصادفی به دو گروه ۴۵ تایی کنترل و تحت درمان با شیاف سیکلوژست تقسیم شدند.

میانگین سنی در گروه کنترل $24/73 \pm 3/75$ سال و در گروه تحت درمان $24/2 \pm 5/3$ سال بود. اختلاف میان دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0,583$)

میانگین سن بارداری در گروه کنترل $31/33 \pm 1/55$ هفته و در گروه تحت درمان $31/11 \pm 1/94$ هفته به دست آمد. اختلاف میان دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0,176$)

میانگین ختم بارداری در گروه کنترل $36/2 \pm 1/35$ هفته و در گروه تحت درمان $35/64 \pm 2/34$ هفته محاسبه شد. اختلاف میان دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0,176$) (جدول ۴-۱).

- جدول ۴-۱: شاخص های مرکزی در مورد متغیرهای وابسته به زمان در بیماران مورد مطالعه به تفکیک گروه های مورد بررسی

شاخص های مرکزی متغیر	گروه کنترل (n=۴۵)		گروه تحت درمان (n=۴۵)		جمع (n=۹۰)		سطح معنی داری (P)
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
سن (سال)	۲۴/۷۳	۳/۷۵	۲۴/۲	۵/۳	۲۴/۴۶	۴/۵۷	۰/۵۸۳
سن بارداری (هفته)	۳۱/۳۳	۱/۵۵	۳۱/۱۱	۱/۹۴	۳۱/۲۲	۱/۷۵	۰/۵۵۱
ختم بارداری (هفته)	۳۵/۶۴	۲/۳۴	۳۶/۲	۱/۳۹	-	-	۰/۱۷۶

نتایج بررسی سابقه زایمان زودرس در گروه های مورد مطالعه با استفاده از آزمون کای اسکوئر نشان داد اختلاف در میان دو گروه از نظر آمای معنی دار نیست ($P=0,616$) (جدول ۴-۲). بعلاوه دو گروه از نظر پاریتی با توجه به آزمون کای اسکوئر با هم اختلاف معنی داری نداشتند ($P=0,99$) (جدول ۴-۳).

- جدول ۴-۲: نتایج بررسی سابقه زایمان زودرس در گروه های مورد مطالعه

	گروه کنترل	گروه تحت درمان	جمع
سابقه زایمان زودرس	۳ (۶/۷٪)	۱ (۲/۲٪)	۴ (۴/۴٪)
عدم سابقه زایمان زودرس	۴۲ (۹۳/۳٪)	۴۴ (۹۷/۸٪)	۸۶ (۹۵/۶٪)
جمع	۴۵ (۱۰۰٪)	۴۵ (۱۰۰٪)	۹۰ (۱۰۰٪)

- جدول ۴-۳: نتایج بررسی پاریتی در گروه های مورد مطالعه

	گروه کنترل	گروه تحت درمان	جمع
نولی پار	۳۲ (۷۱/۱٪)	۳۳ (۷۳/۳٪)	۶۵ (۷۲/۲٪)
مولتی پار	۱۳ (۲۸/۹٪)	۱۲ (۲۶/۷٪)	۲۵ (۲۷/۸٪)
جمع	۴۵ (۱۰۰٪)	۴۵ (۱۰۰٪)	۹۰ (۱۰۰٪)

از طرف دیگر نتایج آزمون کای اسکوئر نشان داد تفاوت نتایج ختم بارداری از نظر ترم یا پره ترم بودن نیز در میان دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0,828$) (جدول ۴-۴).

• جدول ۴-۴: تفاوت نتایج ختم بارداری از نظر ترم یا پره ترم در میان گروه های

مورد مطالعه

گروه کنترل	گروه تحت درمان	جمع	
۲۹ (۶۴/۴٪)	۲۷ (۶۰٪)	۵۶ (۶۲/۲٪)	پره ترم
۱۶ (۳۵/۵٪)	۱۸ (۴۰٪)	۳۴ (۳۷/۸٪)	ترم
۴۵ (۱۰۰٪)	۴۵ (۱۰۰٪)	۹۰ (۱۰۰٪)	جمع

۴-۲- نتایج سونوگرافی داپلر پیش از درمان

نتایج سونوگرافی کالر داپلر در میان بیماران مورد مطالعه پیش از درمان نشان داد (جدول ۴-۵)،

✓ میانگین اندکس RI شریان رحمی پیش از شروع مطالعه در گروه کنترل 0.51 ± 0.07 و درمورد گروه تحت درمان 0.53 ± 0.1 بود. اختلاف میان دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0.505$).

✓ میانگین اندکس RI شریان نافی پیش از شروع مطالعه در گروه کنترل 0.62 ± 0.06 و درمورد گروه تحت درمان 0.64 ± 0.08 بود. اختلاف میان دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0.376$).

✓ میانگین اندکس RI شریان مغزی میانی پیش از شروع مطالعه در گروه کنترل 0.90 ± 0.04 و درمورد گروه تحت درمان 0.86 ± 0.04 بود. اختلاف میان دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0.140$).

✓ میانگین اندکس PI شریان رحمی پیش از شروع مطالعه در گروه کنترل 0.81 ± 0.19 و درمورد گروه تحت درمان 0.91 ± 0.33 بود. اختلاف میان دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0.081$).

✓ میانگین اندکس PI شریان نافی پیش از شروع مطالعه در گروه کنترل 0.96 ± 0.12 و درمورد گروه تحت درمان 1.01 ± 0.28 بود. اختلاف میان دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0.424$).

✓ میانگین اندکس PI شریان مغزی میانی پیش از شروع مطالعه در گروه کنترل 2.57 ± 0.7 و درمورد گروه تحت درمان 2.37 ± 0.47 بود. اختلاف میان دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0.120$).

- جدول ۴-۵: نتایج اندکس های اندازه گیری شده در سونوگرافی داپلر در بیماران مورد مطالعه پیش از درمان به تفکیک گروه های مورد بررسی

سطح معنی داری (P)	جمع (n=۹۰)		گروه تحت درمان (n=۴۵)		گروه کنترل (n=۴۵)		شاخص های مرکزی اندکسهای سونوگرافی داپلر	
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین		
۰/۵۰۵	۰/۰۸	۰/۵۲	۰/۱	۰/۵۳	۰/۰۷	۰/۵۱	RI	شریان رحمی
۰/۰۸	۰/۲۸	۰/۸۶	۰/۳۳	۰/۹۱	۰/۱۹	۰/۸۱	PI	
۰/۳۷۶	۰/۰۷	۰/۶۳	۰/۰۸	۰/۶۴	۰/۰۶	۰/۶۲	RI	شریان نافی
۰/۴۲۴	۰/۲۲	۰/۹۸	۰/۲۸	۱/۰۱	۰/۱۲	۰/۹۶	PI	
۰/۱۴۰	۰/۰۴	۰/۸۸	۰/۰۴	۰/۸۶	۰/۰۴	۰/۹۰	RI	شریان مغزی میانی
۰/۱۲۰	۰/۶	۲/۴۷	۰/۴۷	۲/۳۷	۰/۷	۲/۵۷	PI	

۴-۳- نتایج سونوگرافی داپلر پس از درمان

نتایج سونوگرافی کالر داپلر در میان بیماران مورد مطالعه پس از درمان نشان داد (جدول ۴-۶)،

✓ میانگین اندکس RI شریان رحمی پس از درمان در گروه کنترل $0/54 \pm 0/11$

و درمورد گروه تحت درمان $0/51 \pm 0/09$ بود. اختلاف میان دو گروه از نظر آماری

معنی دار نبود ($P=0.136$).

✓ میانگین اندکس RI شریان نافی پس از درمان در گروه کنترل $0/57 \pm 0/06$

و درمورد گروه تحت درمان $0/59 \pm 0/09$ بود. اختلاف میان دو گروه از نظر آماری

معنی دار نبود ($P=0.164$).

✓ میانگین اندکس RI شریان مغزی میانی پس از درمان در گروه کنترل

$0/84 \pm 0/06$ و درمورد گروه تحت درمان $0/87 \pm 0/05$ بود. اختلاف میان دو گروه

از نظر آماری معنی دار بود ($P=0.02$).

✓ میانگین اندکس PI شریان رحمی پس از درمان در گروه کنترل $0/85 \pm 0/27$

و درمورد گروه تحت درمان $0/87 \pm 0/37$ بود. اختلاف میان دو گروه از نظر آماری

معنی دار نبود ($P=0.791$).

✓ میانگین اندکس PI شریان نافی پس از درمان در گروه کنترل $0/89 \pm 0/18$

و درمورد گروه تحت درمان $0/91 \pm 0/33$ بود. اختلاف میان دو گروه از نظر آماری

معنی دار نبود ($P=0.714$).

✓ میانگین اندکس PI شریان مغزی میانی پس از درمان در گروه کنترل

$1/99 \pm 0/56$ و درمورد گروه تحت درمان $2/20 \pm 0/37$ بود. اختلاف میان دو گروه

از نظر آماری معنی دار بود ($P=0.037$).

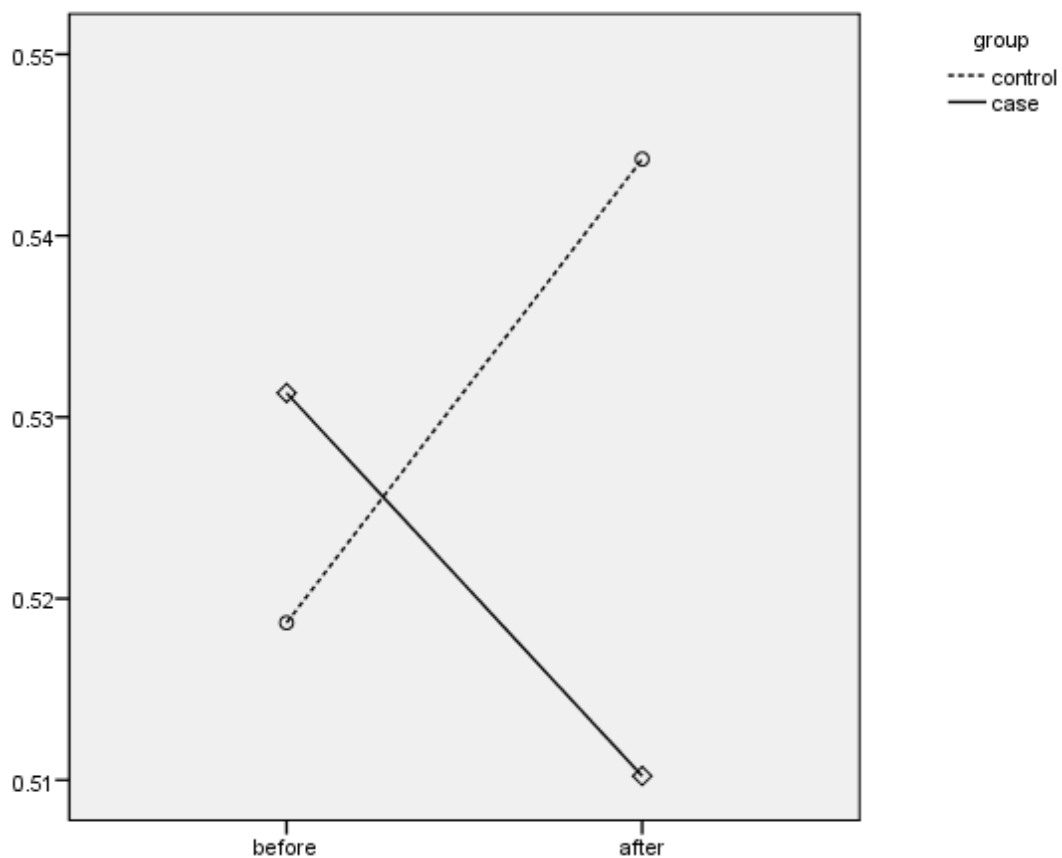
- جدول ۴-۶: نتایج اندکس های اندازه گیری شده در سونوگرافی داپلر در بیماران مورد مطالعه پس از درمان به تفکیک گروه های مورد بررسی

شاخص های مرکزی اندکسهای سونوگرافی داپلر	گروه کنترل (n=۴۵)		گروه تحت درمان (n=۴۵)		جمع (n=۹۰)		سطح معنی داری با آزمون تی مستقل (P)
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
شریان رحمی	۰/۵۱	۰/۰۷	۰/۵۳	۰/۱	۰/۵۲	۰/۰۸	۰/۵۰۵
	PI	۰/۸۱	۰/۹۱	۰/۳۳	۰/۸۶	۰/۲۸	۰/۰۸
شریان نافی	۰/۶۲	۰/۰۶	۰/۶۴	۰/۰۸	۰/۶۳	۰/۰۷	۰/۳۷۶
	PI	۰/۹۶	۱/۰۱	۰/۲۸	۰/۹۸	۰/۲۲	۰/۴۲۴
شریان مغزی میانی	۰/۹۰	۰/۰۴	۰/۸۶	۰/۰۴	۰/۸۸	۰/۰۴	۰/۱۴۰
	PI	۲/۵۷	۲/۳۷	۰/۴۷	۲/۴۷	۰/۶	۰/۱۲۰

نتایج بررسی های تحلیلی با آزمون چندمتغیره نشان داد،

تغییرات اندکس RI شریان رحمی در میان گروه های مورد مطالعه پس از درمان از نظر

آماري معنی دار است ($P=0.009$) (نمودار ۴-۱).

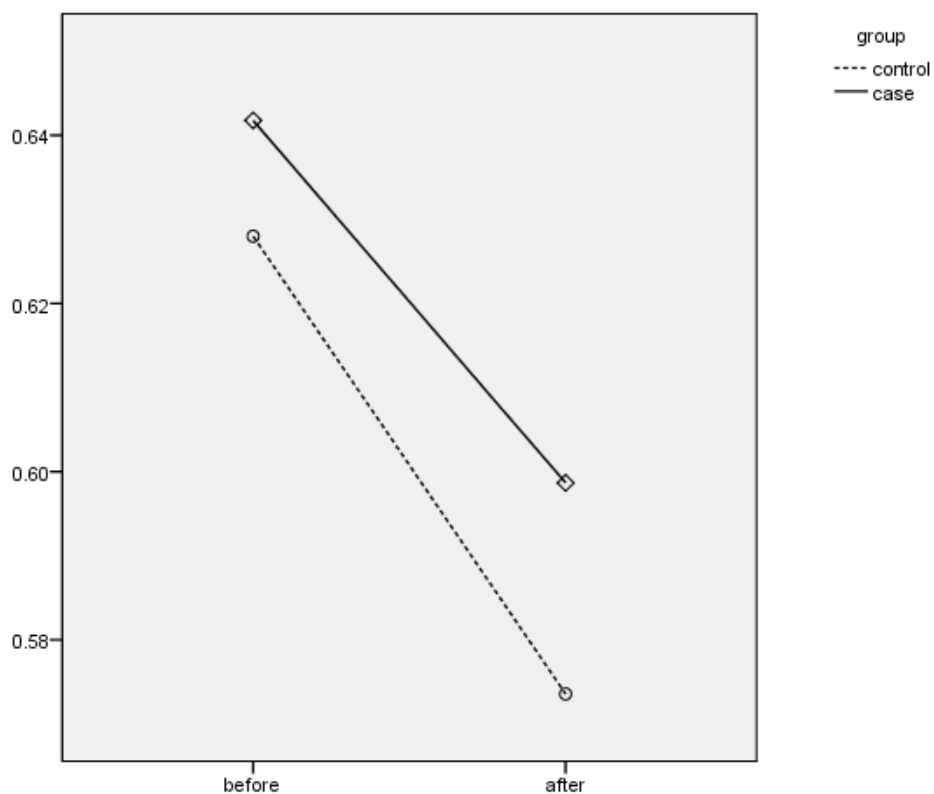


• نمودار ۴-۱: تغییرات میانگین RI شریان رحمی در گروه های مورد مطالعه قبل

و بعد از درمان

تغییرات اندکس RI شریان نافی در میان گروه های مورد مطالعه پس از درمان از نظر

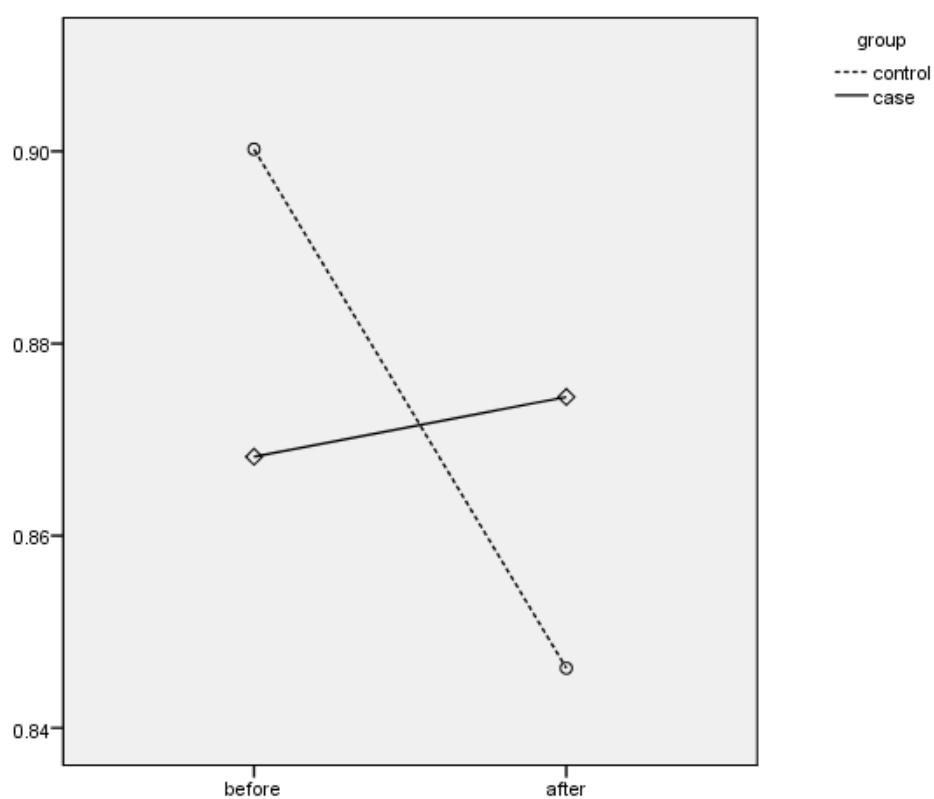
آماري معنی دار نبود ($P=0,464$) (نمودار ۲-۴).



• نمودار ۲-۴: تغییرات میانگین RI شریان نافی در گروه های مورد مطالعه قبل و

بعد از درمان

تغییرات اندکس RI شریان مغزی میانی در میان گروه های مورد مطالعه پس از درمان از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.0001$) (نمودار ۳-۴).

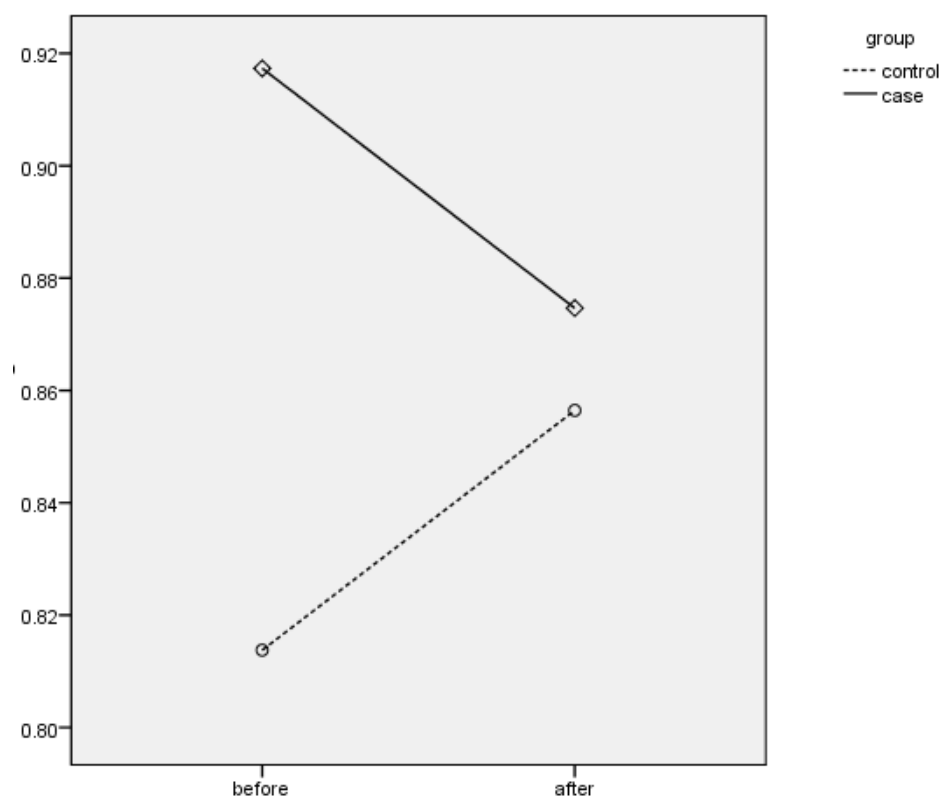


- نمودار ۳-۴: تغییرات میانگین RI شریان مغزی میانی در گروه های مورد مطالعه قبل و بعد از درمان

نتایج بررسی های تحلیلی با آزمون چندمتغیره نشان داد،

تغییرات اندکس PI شریان رحمی در میان گروه های مورد مطالعه پس از درمان از نظر

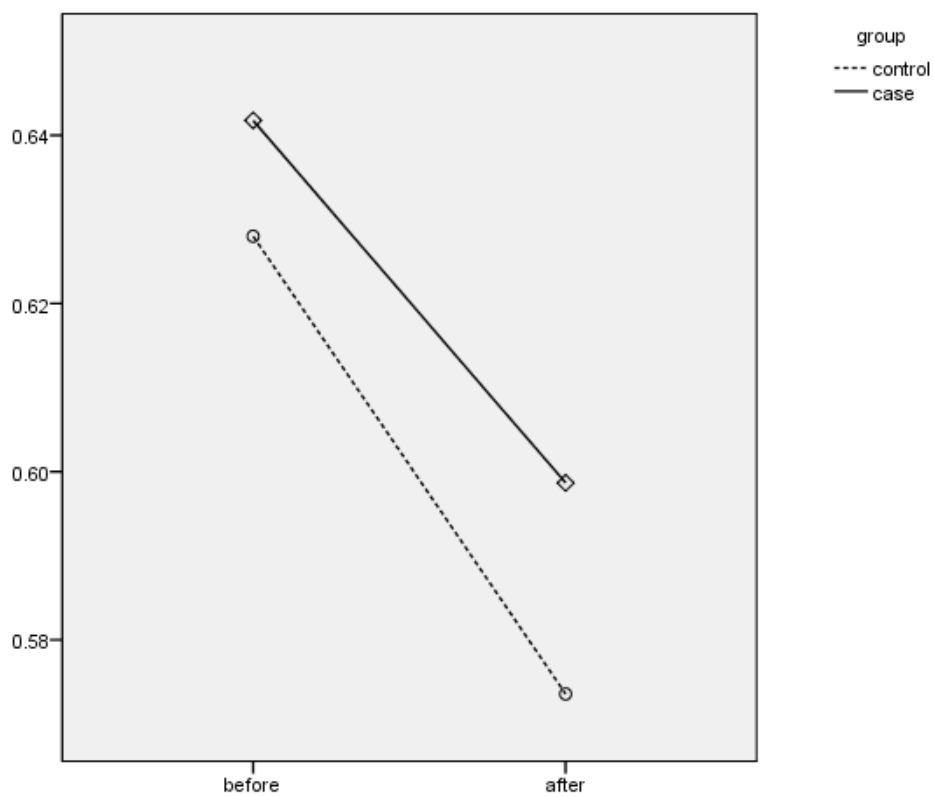
آماري معنی دار نیست ($P=0,143$) (نمودار ۴-۴) ..



• نمودار ۴-۴: تغییرات میانگین PI شریان رحمی در گروه های مورد مطالعه قبل و

بعد از درمان

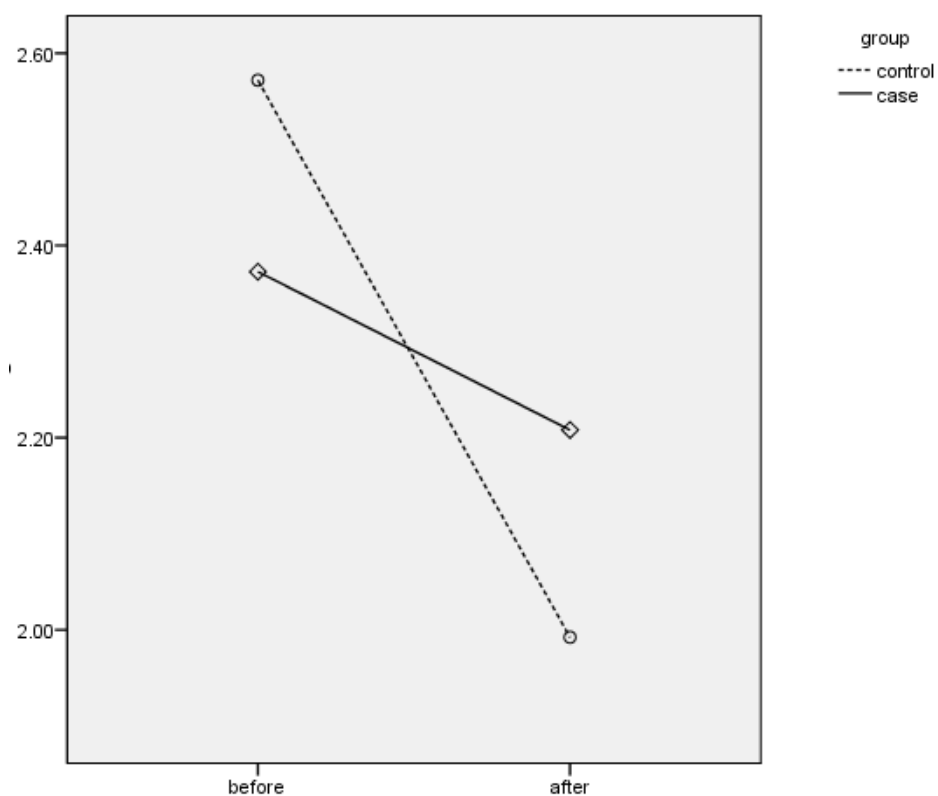
تغییرات اندکس PI شریان نافى در میان گروه های مورد مطالعه پس از درمان از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0.715$) (نمودار ۴-۵) ..



• نمودار ۴-۵: تغییرات میانگین PI شریان نافى در گروه های مورد مطالعه قبل و

بعد از درمان

تغییرات اندکس PI شریان مغزی میانی در میان گروه های مورد مطالعه پس از درمان از نظر آماری معنی دار بود ($P=0.002$) (نمودار ۴-۶).



- نمودار ۴-۶: تغییرات میانگین PI شریان مغزی میانی در گروه های مورد مطالعه قبل و بعد از درمان

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه ما نشان داد اگرچه در گروه تحت درمان با شیاف سیکلوژست نسبت به گروه کنترل به درجاتی زایمان پره ترم کمتر رخ داد اما تفاوت نتایج ختم بارداری از نظر ترم یا پره ترم بودن نیز در میان دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود.

نتایج بررسی های تحلیلی با آزمون چندمتغیره در این مطالعه نشان داد، تغییرات اندکس RI شریان رحمی در میان گروه های مورد مطالعه پس از درمان از نظر آماری معنی دار بود. بعلاوه اندکس RI و PI شریان مغزی میانی نیز در میان گروه های مورد مطالعه پس از درمان تفاوت آماری معنی داری نشان داد. در حالی که تغییرات اندکس RI و PI شریان ناف و تغییرات اندکس PI شریان رحمی در میان گروه های مورد مطالعه پس از درمان از نظر آماری معنی دار نبود.

مشابه مطالعه ما Barda و همکارانش در سال ۲۰۱۰ در اسرائیل به بررسی اثر پروژسترون واژینال روی امپدانس جریان خون رحمی _ جنینی در زایمان زودرس پرداختند و نشان دادند پس از درمان با پروژسترون کاهش معنی داری در اندکس PI شریان MCA جنینی مشاهده می شود ($P < 0.001$) در حالیکه تفاوت معنی داری در اندکس عروق دیگر یافت نشد ($P > 0.05$) و بیان نمودند که نتایج مشاهده شده بیانگر اثرات وازودیلاتوری پروژسترون بر جریان خون جنینی می باشد (۴۰). در حالی که در مطالعه ما مشخص شد علاوه بر کاهش معنی دار در اندکس PI شریان MCA جنینی، اندکس RI شریان رحمی و اندکس RI شریان MCA نیز پس از درمان کاهش معنی داری داشت. علت احتمالی این تفاوت شاید دوز تجویزی شیاف پروژسترون باشد که در مطالعه

Barda و همکاران ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم و در مطالعه ما ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم بود. این احتمالاً موید این موضوع است که اثر پروژسترون بر کاهش مقاومت عروق رحمی-جنینی وابسته به دوز می باشد.

در سال ۲۰۱۲ در مصر Hameed به بررسی مقایسه ای پروژسترون واژینال و عضلانی در جلوگیری از زایمان زودرس و تأثیر آن بر جریان خون رحمی-جنینی پرداخت و به یک گروه از زنان باردار در سنین ۲۰ تا ۲۴ هفته شیاف پروژسترون را ۲۰۰ میلیگرم روزانه بصورت واژینال، و گروه دوم ۱۷ آلفا هیدروکسی پروژسترون را به میزان ۲۵۰ میلیگرم یک بار در هفته و عضلانی تا زمان زایمان تجویز نمود و نشان داد میزان بروز زایمان زودرس در گروه های تحت درمان به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود و کاهش معنی داری در میانگین اندکس های RI و PI شریان رحمی و MCA پس از تجویز پروژسترون واژینال صورت گرفت ($P < 0.001$) (۲۷). در مقایسه با نتایج مطالعه Hameed، در مطالعه ما نیز درمان با پروژسترون واژینال باعث کاهش اندکس های RI و PI شریان MCA و کاهش اندکس RI شریان رحمی شد اما بر خلاف نتایج مطالعه وی تغییرات اندکس PI شریان رحمی از نظر آماری معنی دار نبود و بعلاوه تغییر معنی داری در زمان ختم بارداری نیز مشاهده نشد. البته در مطالعه Hameed طول مدت درمان بیشتر از مطالعه ما بود و بیماران تا زمان زایمان روزانه شیاف پروژسترون را دریافت می کردند. شواهد این مطالعه احتمالاً موید این موضوع است که اثرات پروژسترون در به تعویق انداختن زمان ختم بارداری و البته اندکس های دیگر سونوگرافی داپلر وابسته به طول مدت درمان و پیوسته بودن آن می باشد.

در ایران نیز مطالعات مشابهی انجام شده است. در این راستا وفایی و همکاران در سال ۲۰۱۵ در شیراز که به بررسی تأثیر پروژسترون واژینال بر امپدانس جریان خون در گردش خون جنینی-رحمی توسط سونوگرافی داپلر در پیشگیری از زایمان زودرس پرداختند، ۳۵ زن با سن بارداری ۱۸-۳۳ هفته را قبل و ۷۲ ساعت بعد از تجویز پروژسترون واژینال با دوز ۴۰۰ میلی گرم، از نظر اندکس های PI سونوگرافی داپلر مورد ارزیابی قرار داده و نشان دادند که کاهش معنی داری در اندکس PI شریان رحمی بعد از تجویز پروژسترون وجود داشت. با این وجود، تغییرات معنی داری در PI سایر عروق مشاهده نشد (۴۱). برخلاف نتایج مطالعه وفایی در مطالعه ما پروژسترون موجب کاهش معنی دار در اندکس های اندکس RI شریان رحمی و RI و PI شریان MCA گردید اما اثر معنی داری بر اندکس PI شریان رحمی نداشت. البته در مطالعه وفایی تنها اندکس PI مورد ارزیابی قرار گرفته بود بعلاوه در مطالعه وی تعداد حجم نمونه بسیار کمتر از مطالعه ما بود که می تواند علتی بر عدم مشاهده اختلاف معنی دار در آن مطالعه بوده باشد.

در سال ۱۳۹۶ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین و بیمارستان کوثر دکتر موحد و همکاران به بررسی تأثیر تجویز سیکلوژست واژینال بر مقاومت شریان رحمی در ۴۰ مادر مبتلا به تهدید به سقط با شرایط ورود به مطالعه خانم های باردار تک قلو مبتلا به خوریزی واژینال در سن بارداری زیر ۱۲ هفته در حضور جنین زنده و سرویکس بسته پرداخت. نتایج بررسی وی نشان داد شاخص RI و PI شریان رحمی بعد از تجویز سیکلوژست واژینال نسبت به قبل از آن کاهش معنی دار داشت ($P < 0.001$) و نتیجه گیری شد که تجویز شیاف پروژسترون با بهبود در شاخص های مقاومت شریان رحمی موجب بهبود خونرسانی رحمی

شده و به بهبود پیامد بارداری به ویژه کاهش خطر تهدید به سقط خواهد شد (۴۲). همانند مطالعه عباسی در مطالعه ما نیز کاهش اندکس RI شریان رحمی مشاهده شد اما در مورد اندکس PI از نظر آماری معنی دار نبود. البته این تفاوت نتایج با مطالعه ما احتمالاً به این علت باشد که مطالعه عباسی در زنان با سن بارداری پایین تر که در معرض سقط بودند انجام گردید. نتایج مطالعه دکتر عباسی در رابطه با اثرات سودمند وازودیلاتوری پروژسترون بر عروق رحمی جنینی با نتایج مطالعه ما مطابقت دارد.

در جای دیگر میرزایی و همکارش در سال ۱۳۹۴ در کرمان طییک کارآزمایی بالینی دوسوکور به بررسی تاثیر پروژسترون بر پیشگیری از زایمان زودرس در زنان با پارگی زودرس کیسه آب در سن حاملگی ۲۴-۳۴ هفته پرداختند و نشان دادند زمان زایمان در گروه های تحت درمان با پروژسترون و ژینال به میزان ۴۰۰ میلی گرم روزانه، به طور معنی داری نسبت به گروه بدون درمان به تعویق افتاد ($P=0.006$) (۴۳). برخلاف نتایج مطالعه میرزایی، در مطالعه ما اگرچه شیاف پروژسترون زمان ختم بارداری را به تعویق انداخت اما این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود. علت این تفاوت ممکن است ناشی از طول مدت درمان بیشتر در مطالعه میرزایی باشد که مویید این موضوع است که احتمالاً اثر پروژسترون در پیشگیری از زایمان زودرس نیز وابسته به طول مدت درمان و پیوسته بودن آن می باشد.

در این راستا و مشابه با نتایج مطالعه ما تولیت و همکارانش که در سال ۱۳۹۳ به مقایسه اثرتجویز شیاف پروژسترون با سالبوتامول بر کاهش زایمان زودرس در زنان در معرض خطر پرداختند نشان دادند رژیم درمانی پروژسترون در مقایسه با رژیم سالبوتامول، توانسته است به طور میانگین ۰/۸ هفته بیشتر مدت ماندگاری

حاملگی را افزایش دهد، هرچند این اختلاف از نظر آماری معنادار نبوده است (۴۴). نتایج مطالعه ایشان با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. بعلاوه نتایج مطالعه سالاری و همکارانش در سال ۱۳۹۱ که به مقایسه اثر شیاف واژینال پروژسترون و قرص ایزوکسوپرین خوراکی در افزایش تداوم بارداری پس از کنترل زایمان زودرس پرداخته بودند نشان داد که گروه از لحاظ متوسط سن حاملگی زمان زایمان، وزن زمان تولد نوزاد، بستری نوزادان در بخش مراقبت های ویژه نوزادان و زردی نوزادی یکسان بودند و اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت اما پیشنهاد گردید به علت عوارض مادری کمتر پروژسترون واژینال، این دارو بتواند گزینه مناسب تری در درمان نگهدارنده پس از توقف زایمان زودرس باشد (۴۵). نتایج کلی مطالعه سالاری و همکاران نیز با نتایج مطالعه ما هم راستا می باشد.

اما برخلاف نتایج مطالعه ما اکبری و همکارانش در سال ۱۳۸۸ که به بررسی اثر شیاف پروژسترون در جلوگیری از زایمان زودرس و عوارض آن پرداختند گزارش نمودند تفاوت میانگین سن حاملگی در گروه دریافت کننده پروژسترون و گروه کنترل از نظر آماری معنی دار بود. سندرم زجر تنفسی، وزن کم تولد، وزن زمان تولد، نیاز به دستگاه مکانیکی، نیاز به بستری در NICU، نیاز به اکسیژن حمایتی و آپگار نوزاد هنگام تولد به طور معناداری بین دو گروه متفاوت بود و نتیجه گیری شد که درمان با شیاف پروژسترون، تناوب انقباضات رحمی را کاهش می دهد و به این وسیله موجب کاهش زایمان زودرس در خانم های با عوامل خطر زایمان زودرس می شود (۴۶). علت تفاوت نتایج مطالعه ما با ایشان شاید به این علت باشد که نحوه پروتکل درمان در این دو مطالعه متفاوت بود به طوری که در مطالعه اکبری بیماران روزانه شیاف ۱۰۰ میلی گرمی و در مطالعه ما تنها یک دوز شیاف ۴۰۰ میلی گرمی استفاده شده است.

بعلاوه مطالعه بهادری و همکارانش در سال ۱۳۸۷ با هدف بررسی اثر پروژسترون در تداوم بارداری بعد از کنترل زایمان زودرس بیانگر این بود که متوسط سن بارداری، سندرم زجر تنفسی، وزن کم تولد و وزن زمان تولد به طور معنی داری بین دو گروه متفاوت بودند. و مشخص شد که استفاده از شیاف پروژسترون بعد از مهار موفق زایمان زودرس سبب به تعویق انداختن زایمان زودرس می شود و عوارض نوزادی ناشی از زایمان زودرس را کاهش می یابد ولی عود مجدد زایمان زودرس را کاهش نمی دهد (۴۷). نتایج مطالعه ایشان در به تعویق انداختن معنادار زایمان زودرس با نتایج مطالعه ما متفاوت است. البته در این مطالعه نیز نحوه درمان با مطالعه ما متفاوت بود که می تواند نشان دهنده علت تفاوت با نتایج مطالعه ما باشد.

۵-۲- نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد اگرچه درمان با شیاف سیکلوژست باعث کاهش بروز زایمان پره ترم گردید اما از نظر آماری معنی دار نبود. تغییرات اندکس RI شریان رحمی پس از درمان از نظر آماری معنی دار بود. بعلاوه اندکس RI و PI شریان مغزی میانی نیز پس از درمان تفاوت آماری معنی داری نشان داد. در حالی که تغییرات اندکس RI و PI شریان نافه و تغییرات اندکس PI شریان رحمی پس از درمان از نظر آماری معنی دار نبود. با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه و مطالعات دیگر به نظر می رسد پروژسترون با خواص وازودیلاتوری خود موجب کاهش شاخص های مقاومت شریانی عروق رحمی جنینی شده است و از این رو ممکن است در پیشگیری از زایمان پره ترم مفید واقع گردد.

۵-۳- پیشنهادات

- انجام مطالعاتی با بررسی اندکس های داپلر متعدده عنوان مثال افزودن اندکس نسبت S/D و همچنین بررسی شرایین اسپیرال
- بررسی و مقایسه اندکسهای اولیه بیماران با زایمان زودرس با اندکسهای افراد نرمال
- بررسی اندکس های داپلر در دیگر بیماری های مرتبط با مامایی و مقایسه آن با اندکس بیماران با زایمان زودرس
- بررسی اثرات پروژسترون تزریقی و مقایسه آن با شیاف پروژسترون در پیشگیری از زایمان زودرس و تاثیرات آن بر اندکس های داپلر
- استفاده از دوزهای متفاوت پروژسترون و طول مدت درمان بیشتر و تاثیر آن بر پیشگیری از زایمان زودرس و اندکس های داپلر

منابع

۱. Shoja M, Shoja M, Shoja E, Gharaei M. Prevalence and affecting factors on preterm birth in pregnant women Referred to Bentolhoda hospital- Bojnurd. JNKUMS. ۲۰۱۶; ۷ (۴): ۸۵۵-۸۶۳ .
۲. Cunningham, Leveno, Bloom, Hauth, Rouse, Spong, Williams Obstetrics ۲۰۱۰, Translated by Voladan M, Razzaghi S, Ghorbani MH, volume ۱. Arjmand Press. ۲۰۱۰, ۴۲۰-۴۴۲
۳. Yousefi Z, Khaie Karamoddin M, Vahedian M, Ahmadian H, Prevalence of vaginal infections during pregnancy and its association with preterm birth, Journal of Medical Sciences and Health Services, Yazd Shahid Sadooghi, ۲۰۰۱, ۱۰, ۶۵.
۴. Epidemiology and causes of preterm birth. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Lancet. ۲۰۰۸ Jan ۵; ۳۷۱(۹۶۰۶): ۷۵-۸۴.
۵. Martin J, Fanarof A, Walsh C, Fanarof and Martins neonatal-prenatal medicine, ۸ th ed. Philadelphia: Mosby, ۲۰۰۶; P ۳۳۱-۳۵۰.
۶. Davari Tanha F, Valadan M, Kave M, Bagher zadeh Jalilvands, Hassanzadeh M, Prevalence and risk factors of recurrent preterm delivery in three hospitals of Tehran University, Journal of Tehran University of Medical Sciences, ۲۰۰۷; ۶۵(۲), ۳۴-۳۹

۷. Sohrabi D, Ghanbari Gorgani M, Study of risk factors during pregnancy on preterm birth in women- ValiAsr Hospital Zanzan- ۲۰۰۷, Journal of Oroomiie Nursing and Midwifery School, ۹(۲), ۲۰۱۱, ۸۳.
۸. Lotfalizadeh M, Mohammadzadeh A, Kamandi S, Bagheri S, Incidence and risk factors of preterm birth in Imam Reza hospital- ۲۰۰۰-۲۰۰۱, ۲۰۰۵; ۸(۲). ۹۳-۱۰۰.
۹. Ross MG, Eden RD, preterm labor: updated, Current opinion in obstetrics, ۲۰۱۰; ۲. ۶۱-۶۵.
۱۰. Yost NP, Cox SM, Infant and preterm labor, Clinical obstetrics and gynecology, ۲۰۰۰; ۴۳. ۴. ۷۵۹-۷۶۰.
۱۱. Adams K, Eschenbach D, Kristina M. the genetic contribution towards preterm delivery, Seminars in fetal and neonatal medicine ۲۰۰۴; ۹. ۴۴۵, ۵۲.
۱۲. Ancel PY, Preterm labor: pathophysiology, risk factors and outcomes, J Gynecol obstet boil reprod (Paris), ۲۰۰۲; ۳۱, ۵. ۱۰-۲۱.
۱۳. Creasy RK, Rensik R, Maternal and fetal medicine, ۳ ed. ۱۹۹۴; ۱۵۱-۶۱.
۱۴. Khalaji Nia Z, Sadeghi Moghadam P, Incidence and maternal risk factors associated with preterm birth in Qom- ۲۰۰۷, journal of Qom University of Medical Sciences, ۲۰۱۱; ۵ (۱). P: ۳۰-۳۶.

۱۵. Zafarghandi N, Zafarghandi A.SH, Torkestani F, Fallah N, Jadidi F, Prevalence of risk factors for preterm birth, journal of Shahed University (Daneshvar Pezeshki), ۲۰۰۴; ۱۲ (۵۳). P: ۲۵-۲۹.
۱۶. Taylor HG, Clark CA. Executive function in children born preterm: Risk factors and implications for outcome. Semin Perinatol. ۲۰۱۶ Dec; ۴۰ (۸): ۵۲۰-۵۲۹.
۱۷. Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. Obstet Gynecol ۲۰۰۳; ۱۰۱: ۴۰۲.
۱۸. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and the American Institute of Ultrasound in Medicine. Practice Bulletin No. ۱۷۵: Ultrasound in Pregnancy. Obstet Gynecol ۲۰۱۶; ۱۲۸: e۲۴۱.
۱۹. Stafford IP, Garite TJ, Dildy GA, et al. A comparison of speculum and nonspeculum collection of cervicovaginal specimens for fetal fibronectin testing. Am J Obstet Gynecol ۲۰۰۸; ۱۹۹: ۱۳۱.e۱.
۲۰. Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaides KH, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. Ultrasound Obstet Gynecol ۲۰۱۷; ۴۹: ۳۲۲.
۲۱. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies

with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Am J Obstet Gynecol 2016; 215:431.

22. McLaren JS, Hezelgrave NL, Ayubi H, et al. Prediction of spontaneous preterm birth using quantitative fetal fibronectin after recent sexual intercourse. Am J Obstet Gynecol 2015; 212:A9.e1.

23. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, et al. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. Obstet Gynecol 2009; 113:588.

24. Hackney DN, Olson-Chen C, Thornburg LL. What do we know about the natural outcomes of preterm labour? A systematic review and meta-analysis of women without tocolysis in preterm labour. Paediatr Perinat Epidemiol 2013; 27:452.

25. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008 Jan 5;371(9606):75-84.

26. Murray SR, Stock SJ, Norman JE. Long-term childhood outcomes after interventions for prevention and management of preterm birth. Semin Perinatol. 2017 Dec;41(8):519-527.

27. Hameed AAAE. Vaginal versus intramuscular progesterone in the prevention of preterm labor and

their effect on uterine and fetal blood flow. Middle East Fertility Society Journal. 2012;17:163-9.

28. Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. Semin Perinatol. [Review]. 2010 Dec;34(6):408-15.

29. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. [Review]. 2008 Jan 5;371(9606):75-84.

30. Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. Obstet Gynecol. 2000 Mar;95(3):403-6

31. Palacio M, Ronzoni S, Sánchez-Ramos L, Murphy KE. Progestogens as Maintenance Treatment in Arrested Preterm Labor: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol 2016; 128:989.

32. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol. 2012 Feb;206(2):124 e1-19.

۳۳. Borna S, Bandarian M, Abdollahi A, Bandarian F, Malek M. Maternal progesterone level in fetal growth restriction and its relationship with Dopplervelocimetry indices. Iran J Radiol. ۲۰۱۱ Mar;۸(۱):۳۳-۷.
۳۴. Deichert U, Albrand-Thielmann C, van de Sandt M. Doppler-sonographic pelvic blood flow measurements and their prognostic value in terms of luteal phase and implantation. Human reproduction. ۱۹۹۶ Aug;۱۱(۸):۱۵۹۱-۳.
۳۵. Habara T, Nakatsuka M, Konishi H, Asagiri K, Noguchi S, Kudo T. Elevated blood flow resistance in uterine arteries of women with unexplained recurrent pregnancy loss. Human reproduction. ۲۰۰۲ Jan;۱۷(۱):۱۹۰-۴.
۳۶. Czajkowski K, Sienko J, Mogilinski M, Bros M, Szczecina R, Czajkowska A. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. Fertility and sterility. ۲۰۰۷ Mar;۸۷(۳):۶۱۳-۸
۳۷. Axt-Fliedner R, Schwarze A, Nelles I, Altgassen C, Friedrich M, Schmidt W, et al. The value of uterine artery Doppler ultrasound in the prediction of severe complications in a risk population. Archives of gynecology and obstetrics. ۲۰۰۵ Jan;۲۷۱(۱):۵۳-۸.

۳۸. Cruz-Martinez R, Figueras F. The role of Doppler and placental screening. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. ۲۰۰۹ Dec;۲۳(۶):۸۴۵-۵۵.

۳۹. Li H, Gudnason H, Olofsson P, Dubiel M, Gudmundsson S. Increased uterine artery vascular impedance is related to adverse outcome of pregnancy but is present in only one-third of late third-trimester pre-eclamptic women. Ultrasound Obstet Gynecol. ۲۰۰۵ May;۲۵(۵):۴۵۹-۶۳

۴۰. Barda G, Ben-Haroush A, Barkat J, Malinger G, Luria O, Golan A, et al. Effect of vaginal progesterone, administered to prevent preterm birth, on impedance to blood flow in fetal and uterine circulation. Ultrasound Obstet Gynecol. ۲۰۱۰ Dec;۳۶(۶):۷۴۳-۸

۴۱. Vafaei H, Zamanpour T, Raeisi Shahraki H. Preterm Birth Prevention: Effects of Vaginal Progesterone Administration on Blood Flow Impedance in Uterine-Fetal Circulation by Doppler Sonography. Glob J Health Sci. ۲۰۱۵ Nov ۱۸;۸(۷):۱۷۲-۸.

۴۲. Movahed F, Abotorabi SH, Abbasi S. Effect of vaginal cyclogest administration on uterine arteries resistance in pregnant women with threatened abortion. Qazvin univ Med sci. ۱۳۹۶

۴۳. Mirzaei F, Moradi P. Effects of Progesterone on Latency Period in Patients with Preterm Premature Rupture of Membranes during ۲۴-۳۴ Weeks of Pregnancy. J Kerman Univ Med Sci. ۲۰۱۵; ۲۲(۳): ۲۴۰-۲۴۸.
۴۴. Tovliat, M., Zangoee, M., Zangoee, M. Comparison the effects of Progesterone suppository with Salbotamol on reduction preterm birth risk. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, ۲۰۱۴; ۲۱(۱): ۱۹۲-۱۹۸.
۴۵. Salari Z, Mirzaei S, Ravari A, Mirzaei T. The Comparison between Vaginal Progestrone and Isoxuprine Tab on Duration of Latent Phase after Controled Preterm Labor. JRUMS. ۲۰۱۲; ۱۱ (۴) : ۳۰۱-۳۱۲.
۴۶. Akbari S, Birjandi M, Mohtasham N. Evaluation of the effect of progesterone on prevention of preterm delivery and its complications SJ KU ۲۰۰۹, ۱۴(۳): ۱۱-۱۹.
۴۷. Bahadori F, Borna S, Shakouie nejad S, Sahabi N. Progesterone and the latency period: threatened preterm labor. Tehran Univ Med J. ۲۰۰۸; ۶۶ (۳) : ۲۰۸-۲۱۳

Abstract

Background: Preterm labor is one of the most important causes of prenatal mortality and morbidity among pregnant women. Considering the importance of progesterone in the continuation of pregnancy and the probable role of its vasodilatation effect on fetal-uterine vessels and limited studies in this field, the aim of this study was to evaluate the effect of vaginal cyclogest on the resistance of fetal-uterine vessels in preterm labor.

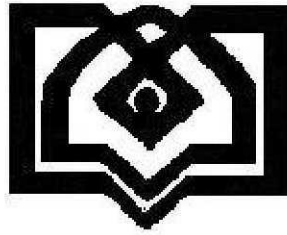
Methods and Material: This randomized clinical trial was performed on 90 women with gestational age of 24-33 weeks at risk of preterm labor in Qazvin Kowsar Hospital in 2016-17. Patients

were randomly divided into case and control groups. The case group was treated with a single dose “100mg” of vaginal cyclogest and both groups were evaluated with Doppler ultrasonography before and 72 hours after treatment, and the values of Resistance Index (RI) and Pulsatility Index (PI) of the uterine artery, umbilical artery, and fetal middle cerebral artery were determined.

Results: The results of this study showed that although treatment with vaginal cyclogest reduced the incidence of preterm labor, it was not statistically significant ($P > 0.05$). Significant changes in RI index of uterine artery after treatment were statistically significant ($P = 0.009$). In addition, RI and PI index of fetal middle cerebral artery showed a significant difference after treatment ($P < 0.001$ and $P = 0.002$ respectively). While the changes in the RI and PI indices of umbilical artery and the changes in the PI index of the uterine artery after treatment were not statistically significant ($P > 0.05$).

Conclusion: According to the results of this study and other studies, it seems that progesterone, with its vasodilator properties, has been reduced the parameters of arterial resistance of fetal-uterine vessels, and therefore may be useful in preventing preterm labor.

Keywords: Preterm labor, progesterone, Doppler ultrasonography, fetal-uterine vessels



Qazvin University of Medical Sciences
Faculty of Medicine
Thesis for gynecology and obstetrics specialty

Title

**Assesment the effect of vaginal cyclogest on the ressistance of
fetal-uterine vessels in preterm labor**

Supervisor

Dr. Farideh Movahed M.D.

Advisor

Dr. Hamideh Pakniat M.D.

By

Dr. Azam Sherafati

March ۲۰۱۸